

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1957

THÈSE

No 743

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

RETHORÉ, Marie-Odile, Jeanne

Née le 11 juillet 1929, à Neuilly-sur-Seine (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 28 juin 1957

SUR LES
MUTATIONS INDUITES
CHEZ L'HOMME
PAR L'ÉNERGIE IONISANTE

Président : M. le Professeur R. TURPIN

LAVAL, IMPRIMERIE BARNEOUD S. A., 1957

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1957

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

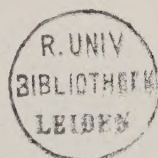
PAR

RETHORÉ, Marie-Odile, Jeanne

Née le 11 juillet 1929, à Neuilly-sur-Seine (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 28 juin 1957

SUR LES
MUTATIONS INDUITES
CHEZ L'HOMME
PAR L'ÉNERGIE IONISANTE



Président : M. le Professeur R. TURPIN

LAVAL, IMPRIMERIE BARNÉOUD S. A., 1957

DOYEN HONORAIRE

M. BAUDOUIN

Professeurs honoraires :

MM. BÉNARD (H.), BROCC (P.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CARNOT (P.), CHABROL (Et.), CHAMPY (C.), CHEVASSU (M.), DEBRÉ (R.), DELBET (P.), DONZELOT (E.), GASTINEL (P.), GUILLAIN (G.), HALPHEN (E.), HARVIER (P.), LAROCHE (G.), LAUBRY (Ch.), LEMAITRE (F.), LEVY-SOLAL (E.), LHERMITTE (J.), LIAN (C.), LOEPER (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.), MOUQUOT (P.), MONDOR (H.), MULON (P.), OLIVIER (E.), RICHEL (Ch.), SANNIÉ (Ch.), SÉZARY (A.), TANON (L.), VELTER (E.).

DOYEN : Léon BINET.
Membre de l'Institut.

Assesseur : Jean VERNE.

I. — Professeurs :

MM.

Anatomie		CORDIER (G.).
Anatomie pathologique		DELARUE (A.).
Bactériologie		FASQUELLE (R.).
Biochimie médicale		JAYLE (M.-F.).
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports		CHAILLEY-BERT (P.).
Biologie médicale		FAUVERT (R.).
Cancérologie médicale et sociale		BERNARD (J.).
Clinique de cardiologie		MOUQUIN (M.).
Cliniques chirurgicales	{ Beaujon	SICARD (A.).
	{ Cochin	QUENU (J.).
	{ Hôtel-Dieu	MENEGAUX (G.).
	{ Salpêtrière	MOULONGUET (P.).
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique		MERLE D'AUBIGNÉ (R.).
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire		DE GAUDART-D'ALLAINES (F.).
Clinique de chirurgie infantile et orthopédie		FÈVRE (M.).
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire		MONOD (R.).
Clinique gynécologique		FUNCK-BRENTANO (P.).
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		DEGOS (R.).
Clinique des maladies des enfants		CATHALA (J.).
Clinique des maladies infectieuses		MOLLARET (P.).
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale		DELAY (J.).
Clinique des maladies métaboliques		HAMBURGER (J.).
Clinique des maladies du sang		CHEVALLIER (P.).
Clinique des maladies du système nerveux		ALAJOUANINE (T.).
Cliniques médicales	{ Richat	JUSTIN-BESANCON (L.).
	{ Broussais	DE GENNES (L.).
	{ Cochin	MOREAU (R.).
	{ Hôtel-Dieu	BARIETY (M.).
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique		DEBRAY (C.).
Clinique médicale propédeutique		PASTEUR VALLERY-RADOT (L.).
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition		BOULIN (R.).
Clinique de neuro-chirurgie		PETIT-DUTAILLIS (D.).
Cliniques obstétricales	{ Baudelocque	VARANGOT (J.).
	{ Port-Royal	LANTUEJOUL (P.).
Clinique d'obstétrique et gynécologie		RENARD (G.).
Clinique ophtalmologique		AUBIN (A.).
Clinique oto-rhino-laryngologique		BERNARD (E.).
Clinique de pneumo-phtisiologie		HEUYER (G.).
Clinique psychiatrique infantile		LELONG (M.).
Clinique de puericulture		COSTE (F.).
Clinique rhumatologique médicale et sociale		DECHAUME (M.).
Clinique stomatologique		SENEQUE (J.).
Clinique thérapeutique chirurgicale		LEMAIRE (A.).
Clinique thérapeutique médicale		FEY (B.).
Clinique urologique		GIROUD (A.).
Embryologie		

MM.

Génétique médicale.	
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	
Histologie.	
Hygiène et clinique de la première enfance.	
Hygiène et médecine préventive.	
Médecine légale.	
Médecine du travail.	
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	
Pathologie chirurgicale.	
Pathologie exotique.	
Pathologie expérimentale et comparée.	
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel).	
Pathologie médicale.	
Pathologie et thérapeutique générales.	
Pédiatrie sociale.	
Pharmacologie et matière médicale.	
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel).	
Physiologie.	
Physique médicale.	
Radiologie médicale.	
Technique chirurgicale.	
Thérapeutique.	

LAMY (M.).
SOULIE (P.).
VERNE (J.).
TURPIN (R.).
JOANNON (C.).
PIÉDELIEVRE (R.).
DESOILLE (H.).
GALLARD (H.).
COUVELAIRE (R.).
LAVIER (G.).
LENEGRE (J.).
MERKLEN (F.).
DECOURT (J.).
GARCIN (J.).
MARIE (J.).
HAZARD (R.).
DOGNON (A.).
BINET (L.).
STROHL (A.).
DESGREZ (H.).
PATEL (J.).
BROUET (G.).

II. — Professeurs sans chaire, Maîtres de conférences-agrégés et agrégés :

MM.

Anatomie.	DELMAS (A.), Pr s. ch. CABROL (C.). DEBEYRE (J.). OLIVIER (G.). GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.), Pr s. ch.
Anatomie pathologique.	BUSSER (F.). GOUYGOU (Ch.). NÉVOT (A.), Pr s. ch.
Bactériologie.	CHRISTOL (D.). ETTORI (J.), Pr s. ch.
Biochimie médicale.	DESGREZ (P.). POLONOVSKI (J.). SCHAPIRA (G.).
Biologie médicale.	BOURLIERE (F.).
Dermato-Syphiligraphie.	DUPERRAT (F.).
Embryologie.	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.).
Histologie.	COUJARD (R.).
Hydrologie.	CORNET (A.).
Hygiène.	BOYER (J.), Pr s. ch. DEPARIS (M.), Pr s. ch.
Maladies infectieuses.	BASTIN (R.).
Médecine légale.	DEROBERT (L.), Pr s. ch. GAULTIER (M.). HADENGUE (A.).
Médecine du travail.	ALBAHARY (G.).
Neuro-chirurgie.	DAVID (M.).
Neurologie.	I.HERMITTE (F.). (GRASSET (J.). LE LORIER (G.). LEPAGE (F.).
Obstétrique.	MERGER (R.). MORIN (P.). RAVINA (J.). ROBEY (M.). BREGÉAT (P.). DESIGNES (P.). JUDET (R.). AUBRY (M.). MADURO (R.). BRUMPT (L.). CHABAUD (A.). ABOULKER (P.). BARCAT (J.). BAUMANN (J.). CAUCHOIX (J.). DUBOST (G.).

MM.

Pathologie chirurgicale.	FAUREL (J.). FLABEAU (F.). GERMAIN (A.). GOSSET (J.). LAURENCE (G.). LORTAT-JACOB (J.). MATHEY (J.). OLIVIER (Cl.). POILLEUX (F.). THOMERET (G.). VERNE (J.-M.).
Pathologie expérimentale.	LOEPER (J.). MAURICE (P.). BOUDIN (G.). BOUVIER (J.-B.). BRICAIRE (H.). BRISAUD (H.). CASTAIGNE (P.). CONTE (M.). DEROT (M.). DOMART (A.). LAMOTTE (M.). LAROCHÉ (C.-P.). MACREZ (C.). MILLIEZ (P.). PÉQUIGNOT (H.). PÉRRault (M.). RAMBERT (P.). ROYER (P.). THIEFFRY (St.). TURIAF (J.). WOLFROMM (R.).
Pathologie médicale.	JOSEPH (R.). MOZZICONACCI (P.). POLONOVSKI (Cl.). CHEYMOL (J.), Pr s. ch. LEVY (Mlle J.), Pr s. ch. BARGETON (D.), Pr s. ch. PARROT (J.), Pr s. ch. DEJOURS (P.). DJOURNO (A.), Pr s. ch. GOUGEROT (L.). KREIS (B.). PICHOT (P.). MICHAUX (L.). DELBARRE (F.). CERNEA (P.). CHAPUT (Mme A.). CHASSAGNE (P.). KUSS (R.).
Pédiatrie.	
Pharmacologie.	
Physiologie.	
Physique médicale.	
Pneumo-Phtisiologie.	
Psychiatrie.	
Psychiatrie infantile.	
Rhumatologie.	
Stomatologie.	
Thérapeutique.	
Urologie.	

A MON PÈRE,
LE COLONEL RETHORÉ,

Qui fut toujours pour moi un exemple affectueux de courage et de droiture.

A MA MÈRE,

A qui je dois tout ce qui fait une Vocation.

A MON FRÈRE HENRI,
Administrateur de la France d'Outre-Mer.

En souvenir de notre enfance.

A MON PETIT FRÈRE FRANÇOIS,
Élève de 6^e au Lycée Pasteur.

Comme symbole de tout ce que je voudrais partager avec lui.

A MA TANTE JEANNE RETHORÉ,

Dont l'énergie et l'inlassable bonne humeur ont contribué si efficacement à la guérison.

A MON FILLEUL, DAMIEN LEJEUNE,

Avec toute mon affection.

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE,

M. LE PROFESSEUR RAYMOND TURPIN,

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris,
Chaire d'hygiène et de clinique de la première enfance,
Médecin-Chef de l'Hôpital Trousseau,
Membre de l'Académie de Médecine,
Officier de la Légion d'Honneur.

Qui m'a accueillie dans son laboratoire.

*Qui m'a inspiré ce travail, continuation de
ses recherches antérieures.*

*Qui m'a fait le grand honneur de bien vou-
loir présider cette thèse.*

*En hommage de ma très profonde reconnais-
sance et en témoignage de mon très respec-
tueux attachement.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A. M. LE PROFESSEUR L. BUGNARD,

Directeur de l'Institut National d'Hygiène.

Qui m'a permis de me consacrer à la Recherche Scientifique, et qui a bien voulu s'intéresser directement à ce travail.

En témoignage de ma gratitude et de mon dévouement.

AU DOCTEUR J. LEJEUNE,
Chargé de Recherches au C. N. R. S.

A qui je dois l'essentiel de mes connaissances en Génétique humaine.

*Je suis heureuse de pouvoir lui témoigner ici
ma reconnaissance et ma respectueuse
amitié.*

A MES MAÎTRES D'ANGERS,

MONSEIGNEUR O. RIOBÉ,
Recteur de l'Université Catholique d'Angers,
Docteur ès Sciences,
Maître de Recherches au C. N. R. S.

Qui m'a appris à aimer le travail bien fait.

M. L'ABBÉ M. DUBOIS,
Docteur ès Sciences.

M. L'ABBÉ RULLIER,
Docteur ès Sciences.

A MES MAÎTRES DE L'HÔPITAL D'ANGERS

ET SPÉCIALEMENT AU DOCTEUR BOUMARD,
Directeur de l'Ecole.

A MES MAÎTRES DES HÔPITAUX DE PARIS,

M. LE PROFESSEUR FEY,
Membre de l'Académie de Chirurgie.

MON ONCLE

M. LE DOCTEUR HUBER,

*En remerciement de l'accueil qu'il m'a
réservé dans son service.*

M. LE DOCTEUR J. LEVESQUE,

*En témoignage de mon affectueuse admiration
et en remerciement de sa paternelle bien-
veillance.*

MM. LE DOCTEUR BOUDIN, LE DOCTEUR TARDIEU,

LE DOCTEUR FAVORY.

A MES MAÎTRES DE L'HÔPITAL SAINT-JOSEPH,

M. LE DOCTEUR SEMELEIGNE,

M. LE DOCTEUR HUREZ,

*En souvenir de l'année passée dans leur ser-
vice.*

A M. LE DOCTEUR CH. H. CHEVALLIER,
Membre de l'Académie de Chirurgie.

ET A MME CHEVALLIER,

En remerciement de leur affection.

A M. L'ABBÉ PONSAR,

Docteur en médecine.

*Et à tout le quartier de Saint-Séverin, auquel
je dois tant depuis 5 ans.*

LIMINAIRE

Au seuil de cette Thèse, nous tenons à exprimer notre reconnaissance à tous ceux qui nous ont inspiré le sujet de ce travail et nous ont aidé dans sa réalisation.

Notre gratitude se porte d'abord vers M. le Professeur TURPIN, qui, par son exemple, nous a initié à la Recherche Scientifique et, en nous accueillant dans son laboratoire, nous a donné les moyens matériels de mener à bien le présent travail. Par ses directives, ses conseils, ses encouragements, il a bien voulu guider nos premiers pas dans le difficile domaine de la Génétique humaine, et nous désirons l'en remercier ici de la façon la plus respectueuse et la plus sincère.

Nous remercions aussi le Docteur J. LEJEUNE, avec qui nous avons collaboré à l'enquête décrite dans cette Thèse et qui a bien voulu se charger de revoir le présent texte.

Nos remerciements se portent ensuite à l'ensemble des chercheurs qui nous ont apporté leur concours et, entre autres, à M. l'Abbé P. RANÇON, Ingénieur des Arts et Manufactures, à Mlle LEFEBVRE, à M. SOLIGNAC, à M. ESCALER.

Nous tenons aussi à remercier M. Y. BARNÉOUD de l'affection qu'il nous témoigne, une fois encore, en nous facilitant l'impression de cette Thèse.

Enfin, nous reconnaissons avec plaisir l'immense dette que nous avons contractée vis-à-vis de Mme DEBREUCQ pour son inlassable dévouement.

*Patres comederunt uvam acerbam et
dentes filiorum obstupuerunt.*

(Jérémie, 31, 29).

INTRODUCTION

Les conséquences génétiques tiennent une place tout à fait particulière parmi les effets biologiques des radiations ionisantes.

En raison de l'extension à l'individu tout entier d'une lésion héréditaire portée par le zygote dont il est issu, un accident cellulaire extrêmement minime peut avoir une signification humaine.

Que, dans une spermatogonie ou une oogonie, un gène soit brusquement remplacé par un allèle dominant, et ce changement élémentaire limité peut-être au remaniement d'une seule macromolécule, pourra conduire à la naissance d'un enfant anormal.

Le phénomène de la mutation n'est pas nouveau dans le monde vivant, et l'évolution des êtres organisés, des invertébrés à l'Homme, est là pour témoigner de son importance biologique.

Mais, jusqu'au début du siècle, la mutation restait un phénomène rare et imprévisible. Des mutations nouvelles apparaissaient ici ou là infligeant à leur porteur un dommage plus ou moins grave et disparaissaient plus ou moins vite sous l'action régulatrice de la sélection naturelle.

La découverte des rayons X « durs », des rayonnements électromagnétiques et des rayonnements corpusculaires, puis de leur action mutagène, vient apporter au généticien un moyen puissant de modifier les caractères génétiques jusque-là inaccessibles.

Les progrès que l'utilisation des agents mutagènes a fait faire à la génétique sont tels que cette discipline se concevrait difficilement si l'on ne pouvait obtenir à volonté un très grand nombre de mutations.

Malheureusement, les sources d'énergie ionisante ne sont pas au seul pouvoir des généticiens, mais sont, au contraire, très largement répandues dans le monde moderne, et sont utilisées aux fins les plus diverses, des plus bienfaisantes aux plus nuisibles.

Le développement des techniques médicales, aussi bien que le foudroyant essor des techniques atomiques, font que nos populations sont soumises à une irradiation plus ou moins forte selon les pays, mais qui croît inexorablement chaque année.

Que les radiations qui nous entourent proviennent d'appareils de radiologie médicale, d'engins nucléaires et des souillures qu'ils dispersent à la surface de la planète, de piles atomiques ou de leurs déchets radioactifs, le danger génétique est sensiblement le même, si le rayonnement émis est capable de frapper directement les gonades.

Ce « bain de radiations » n'est pas une nouveauté pour notre espèce qui supporte, depuis des millénaires, la radioactivité naturelle de l'écorce terrestre et les rayons cosmiques. Mais le fait capital de notre époque est qu'à cette irradiation inévitable, le progrès technique soit venu ajouter une irradiation artificielle, presque aussi importante.

La génétique se trouve donc confrontée avec un problème tout nouveau dont nous résumerons les données expérimentales d'une part et les observations humaines d'autre part, pour essayer en dernier lieu de chiffrer approximativement le dommage génétique que causerait à une grande population une irradiation chronique capable de doubler le taux des mutations.

Comme on pourra le voir au cours de cette discussion, de grandes lacunes existent encore dans nos connaissances et imposent la mise en route de nouvelles et difficiles recherches dont l'urgence ne peut trop être soulignée.

Toutefois les bases expérimentales de la génétique des radiations et les premières observations faites directement sur l'homme permettent déjà une première approche parfaitement justifiée, quelque incertaine qu'elle puisse être.

Nous ne pensons nullement présenter ici une solution définitive, ni même provisoire de ce problème capital.

Si cet exposé des données actuelles et des quelques tentatives de solution permettait seulement une meilleure compréhension de la gravité du cri d'alarme lancé par les généticiens de tous les pays du monde, notre effort aurait déjà été récompensé bien au-delà de notre espérance.

CHAPITRE PREMIER

SOURCES D'ÉNERGIE IONISANTE AUXQUELLES L'HOMME EST ACTUELLEMENT EXPOSÉ

I. — Les rayonnements ionisants

Parmi les radiations ou ondes qui peuvent être absorbées par l'organisme humain et qui risquent d'avoir des effets génétiques il faut distinguer :

— Les radiations, qui sont produites par les phénomènes de radio-activité naturelle ou artificielle.

— Les ondes électromagnétiques, qui sont produites par d'autres émetteurs.

1. **Radiations radioactives.** — Leur caractéristique commune est une émission de particules que la mécanique ondulatoire représente comme associées à une onde électromagnétique.

a) *Rayons α .* — Ce sont des noyaux d'hélium possédant une charge positive (2 protons et 2 neutrons). Leur vitesse, relativement faible par rapport aux vitesses particulières, explique en partie leur pouvoir de pénétration : leur parcours dans l'air varie de 1 à 8 cm. ; ils sont arrêtés par une simple feuille de papier. Par contre ils sont très ionisants : dans l'air, une particule peut créer 10^4 paires d'ions par centimètre de trajectoire. Dans les tissus, cette ionisation est encore plus forte et leur parcours plus réduit : leur pouvoir destructeur est donc intense mais localisé.

b) *Rayons β .* — Ils sont constitués par des particules élémentaires qui sont des électrons négatifs. Un corps émetteur de rayons α n'émet pas de particules β . La très grande vitesse de ces particules peut s'élever jusqu'à 99 0/0 de celle de la lumière et leur confère un pouvoir de pénétration important : ils peuvent parcourir quelques mètres dans l'air et il faudrait une centaine de feuilles de papier accolées pour les arrêter. Moins ionisants que les α , ils ne créent, en

moyenne, que 10^2 paires d'ions par centimètre de trajectoire. Dans les tissus, ils ont un effet destructeur moins poussé localement mais plus étendu en surface et en profondeur.

c) *Rayons γ .* — Ils peuvent être considérés comme des photons, neutres, se déplaçant dans l'espace à la vitesse de la lumière. Dans certaines conditions de champ électrique intense, un photon, de masse nulle au repos, peut donner deux électrons de charge contraire : c'est un exemple de transformation de l'énergie en matière.

On peut dire aussi que les rayons γ sont une onde électromagnétique de très courte longueur d'onde : de l'ordre de 10^{-9} cm. Leur pouvoir de pénétration, fonction de l'élément radioactif émetteur, est plus grand que celui des rayons α et des rayons β ; il faudrait, pour les arrêter dans l'air, plusieurs gros « Larousse » ; ils peuvent traverser de quelques centimètres à quelques dizaines de centimètres de plomb, suivant leur longueur d'onde. Leur absorption obéit aux mêmes lois que les rayons X.

2. **Ondes électromagnétiques.** — Elles traversent l'espace en produisant, en chaque point, un champ électrique associé à un champ magnétique, variables suivant la fréquence de l'onde. Lorsque cette onde rencontre un conducteur, un tissu vivant par exemple, elle peut produire un courant électrique dans ce conducteur.

Le tableau ci-dessous indique la gradation progressive des ondes électromagnétiques, depuis les rayons γ jusqu'aux ondes utilisées en radiotélégraphie.

Longueur d'onde en cm.	10^{-9}	Rayons γ	Ondes hertziennes
	10^{-8}	Rayons X	
	10^{-7}		
	10^{-6}	Ultraviolet	
	10^{-5}		
	10^{-4}	Lumière visible	
	10^{-3}		
	10^{-2}	Infrarouge	
	10^{-1}		
	10	Radar Télévision Radio	
	10^1		

Toute la gamme des radiations s'étendant des rayons γ aux rayons d'une longueur d'onde de 313 m μ dans l'ultraviolet, possède une action mutagène.

3. Mode d'action des rayonnements. — Au moment de leur absorption par la matière vivante, ces rayonnements perdent une partie de leur énergie ; c'est ce transfert d'énergie qui est responsable de la mutation.

Leur mode d'action varie en fonction de leur mécanisme d'absorption :

— Les ultraviolets agissent à l'échelle moléculaire. Si leur énergie est suffisante, ils peuvent rompre la cohésion des atomes de la molécule ; les atomes isolés peuvent alors entrer dans de nouvelles combinaisons chimiques. Mais, par suite d'un phénomène de résonance, une substance chimique ne peut absorber l'énergie que si le rayonnement a une certaine longueur d'onde ; il y a donc un spectre d'absorption spécifique pour chaque type moléculaire. On a d'ailleurs pu montrer que l'action mutagène des ultraviolets est maxima dans la bande de 260 m μ correspondant à l'absorption maxima par l'acide désoxyribonucléique.

— Les rayons X et les rayons γ , par contre, agissent à l'échelle atomique. L'énergie du quantum de la radiation est suffisante pour arracher un électron à l'atome atteint. Ce rayon β secondaire effectuera dans la matière un parcours variable, dépendant de son énergie initiale, proportionnelle elle-même à celle du quantum incident. Le long de son parcours il y aura également formation d'ions. Les électrons expulsés s'arrêtent finalement sur un atome qui devient un ion négatif ; les atomes qui ont perdu un électron sont, par contre, des ions positifs. Les trajectoires vont donc être jalonnées de petits groupes de paire d'ions. Toutes les collisions contre les atomes ne produisent cependant pas des ionisations. Certaines n'aboutissent qu'à de simples activations correspondant à des libérations locales d'énergie.

A l'inverse de ce qui se passe pour les ultraviolets, il n'y a pas de spectre d'absorption en fonction de la longueur d'onde de la radiation.

4. Unités de mesure. — On mesure la dose de radiations reçue par un organisme par le nombre total de paires d'ions produites dans l'unité de volume. L'unité de dose appelée röntgen a été définie à Stockholm, en 1928 : c'est la quantité de rayons X capable d'induire, par électrons secondaires, l'unité électrostatique de charge, dans

1 cm³ d'air, à 0° et 760 cm. de Hg. Il s'agit donc d'une unité de dissipation d'énergie dans un milieu arbitraire : l'air. On en déduit que 1 g. d'air reçoit une énergie équivalente à 83,8 ergs.

Quand de l'air irradié par rayons X ou rayons γ a absorbé une dose de 1 r, on admet que les tissus irradiés dans les mêmes conditions absorbent une dose très voisine. En fait, cette dose varie avec l'énergie des rayons et la nature du tissu.

Pour les autres rayons, on convient de dire que, si la perte d'énergie dans les tissus par un rayonnement quelconque, est égale à la perte d'énergie de 1 r de rayons X ou de rayons γ , ce tissu a reçu une dose égale à 1 r « équivalent physique » ou 1 REP.

Pour les effets biologiques on emploie le « röntgen équivalent humain » ou REM.

*
* * *

Alors que pendant des millénaires, notre espèce n'a été exposée qu'aux seules radiations issues de sources naturelles, elle est actuellement soumise, de surcroît, aux rayonnements produits par la volonté de l'homme. Ces derniers sont de même nature que les rayonnements naturels et il est permis de penser qu'ils auront des effets génétiques analogues, compte tenu toutefois du facteur intensité qui, bien entendu, peut varier considérablement.

Nous allons passer en revue les différentes sources responsables de l'irradiation actuelle et verrons, pour chacune, la part de responsabilité dans la détermination de la « dose-gonade » actuelle.

II. — Les sources naturelles de rayonnement

a) *Les rayons cosmiques* prennent naissance, probablement, au niveau des grands champs électromagnétiques qui se produisent à la surface des étoiles. Ces champs peuvent communiquer de très grandes vitesses à des particules (protons, neutrons, mésons). Ce « champ primaire » rencontre l'atmosphère terrestre avec une énergie considérable pouvant atteindre, pour une particule, plusieurs dizaines de milliards d'électron-volts. Certaines de ces particules parviennent jusqu'au niveau de la mer avec une énergie énorme. D'autres provoquent dans l'atmosphère de multiples désintégrations et produisent des particules élémentaires (électrons et photons) douées d'une grande énergie.

GOPAL-AYENGAR (1956) a établi, en milliroentgens et par an, la dose reçue à la surface de la terre en fonction de la latitude et de l'altitude.

Altitude	Équateur	Haute latitude
Niveau mer	33	37
1.500 m.	40	60
3.000 »	60	120
4.500 »	160	240
6.000 »	300	450

b) *Les radio-éléments naturels*, contenus dans l'écorce terrestre, en particulier le radium, le thorium et le potassium, peuvent faire varier le rayonnement γ ambiant d'un lieu à l'autre. A leur action peut s'ajouter, dans certains cas, celle du radon et du thoron contenus dans l'air.

Dans les régions où la teneur en radium de l'eau et des aliments n'est pas très élevée, le potassium des tissus humains devient la source principale d'irradiation interne.

GOPAL-AYENGAR (1956) a étudié l'intensité du rayonnement de certaines régions côtières de l'Inde particulièrement riches en thorium et en monazite. Il estime que les valeurs calculées en dose γ pour différentes zones, s'échelonnent entre 200 mr/an et 2,6 r/an et que la population est sans doute exposée à une dose gonades de 10 à 20 r par génération.

SIEVERT (1956) a établi que la dose gonades, résultant de ces différentes sources naturelles, peut varier, pour d'importants groupes de population, de 2 à 6 REM par 30 ans, et d'un individu à l'autre de 1 à 20 REM, peut-être même de 1 à 50 REM.

III. — Les sources artificielles

a) LA RADIOLOGIE MÉDICALE représente actuellement la principale contribution de l'homme à l'augmentation de la radioactivité ambiante.

1. *Radiodiagnostic*. — Depuis 1895 l'utilisation des rayons X ne cesse de croître régulièrement chaque année.

Les examens de radiodiagnostic jouent un rôle prépondérant. Soit à l'hôpital, soit dans les cabinets de consultation des médecins pra-

ticiens ces examens se multiplient d'autant plus que notre législation les rend systématiquement obligatoires dans les écoles, les usines, les administrations. Le danger que courent aussi bien les malades que le personnel médical est fonction de la technique utilisée et des moyens de protection. Les doses mises en jeu pour une radioscopie varient d'un malade à l'autre du fait de la région à examiner, de l'épaisseur de la paroi et de la durée de l'examen.

Le tableau de PLOUGH (1952) en donne un ordre de grandeur :

Type d'examens	Dose à la surface du corps en rentgens
Thorax-graphie	0,1
Thorax-radiophoto	1,0
Colonne lombaire, ant. post.	1,5 *
Colonne lombaire, transv.	5,7 *
Pelvis	1,1 *
Radiographie grossesse ant. post.	3,6 *
Radiographie grossesse lat.	9,0 *
Abdomen	1,3 *
Cœur, scopie et cathétérisme	10-140
Radiographie gastro - intestinale (6 clichés)	4,0 *
Transit gastro-intestinal.	10-20/minute *
Vésicule biliaire	0,6 *
Crâne ant. post.	1,3
Dents	5,0

(Les astérisques indiquent les examens au cours desquels une irradiation directe des gonades peut se produire).

Un travail fait par LEFÈVRE et SERRA (1956) a permis de montrer que, pour une tomographie pulmonaire ou pour une série de radiographies du tube digestif, un enfant reçoit, à la peau, 4 r alors que pour un transit gastro-intestinal il en reçoit de 15 à 150.

Si lors des examens thoraciques la dose-gonade peut être considérée de l'ordre du milliröntgen, il n'en est plus de même pour ceux qui intéressent la région abdominale et surtout la région pelvienne (pelvimétrie ou examens gynécologiques par exemple). Le calcul de la dose-gonade moyenne a été tenté à partir de courbes d'isodoses, pour des populations entières. Ces estimations, variables selon les auteurs, peuvent être considérées comme étant de l'ordre de grandeur du röntgen, c'est-à-dire qu'elles représentent une très importante fraction de la quantité de radiations naturelles auxquelles nous sommes inévitablement soumis.

2. *Radiothérapie.* — Les traitements radiothérapiques présentent un risque certainement moindre du point de vue génétique parce

qu'ils sont effectués par des spécialistes d'une part et que, d'autre part, ils intéressent, en majorité, des personnes âgées et des cancéreux.

COURT BROWN (1956), cependant, lors d'un travail fait pour déterminer la fréquence des leucémies parmi les malades soumis à un traitement par rayons X pour spondylite ankylosante, a trouvé 53 0/0 des hommes et 43 0/0 des femmes âgés de moins de 35 ans.

Dans notre laboratoire, au cours d'un recensement fait dans tous les services de radiothérapie des hôpitaux de Paris (1956), nous avons trouvé sur 238.000 dossiers, 4.428 cas d'irradiation pelvienne chez des adultes de moins de 35 ans. Cette fraction, 2 0/0, est faible mais elle représente les cas dans lesquels le flux a frappé directement les gonades des sujets encore en âge de se reproduire.

3. *Isotopes radioactifs.* — Les rayons α , émis par le mésothorium et le thorium X, sont utilisés dans le traitement des syndromes sanguins et dans celui des maladies de la nutrition. La bêta-thérapie superficielle est réservée à la dermatologie (épithélioma superficiels, nævi, angiomes). La découverte de radioéléments artificiels, producteurs de rayons β , permet l'irradiation élective de tissus ayant une affinité pour l'élément utilisé :

— ^{32}P se fixe sur les éléments sanguins actifs contenus dans la moelle des os.

— ^{131}I se fixe sur la thyroïde.

Quant aux rayons X, ils sont utilisés sous la forme, soit d'un sel de radium (tube de 5 à 10 mg., aiguille de 1 et 2 mg.) soit de radioéléments artificiels : radiocouvre, radiocobalt, radioyttrium. Le rayonnement γ émis dans 1 cm³ d'air par 1 mg. de radium métallique, la source étant ponctuelle et la filtration de 0,5 à 1 mm. de platine, est égal, à 1 cm. du foyer, à 7,5-8,5 r/heure.

b) LES USAGES PACIFIQUES DE L'ÉNERGIE ATOMIQUE. — Pour ne parler que des réalisations les plus courantes, citons :

— *Les piles atomiques.* — Des noyaux d'uranium 235, mis dans un ralentisseur de neutrons (graphite-eau lourde), n'attaquent pas d'autres noyaux d'uranium avec la même violence et la même fréquence que normalement. On peut atteindre, à l'intérieur du système, un équilibre thermique contrôlé par l'avance des barres d'uranium dans l'espace où la fission peut se produire.

— *Ennoblement des substances par les processus nucléaires.* — C'est la production de substances radioactives artificielles. On irradie le

corps approprié, soit par des neutrons dans une pile atomique, soit par des protons ou des deutérons dans un générateur de haute tension ou un cyclotron. Si la nouvelle substance est chimiquement inchangée, il s'agit d'un isotope.

— *Traceurs radioactifs* permettant d'identifier séparément les atomes d'un même élément. On peut ainsi « mettre une étiquette » à l'élément que l'on combine à une substance ou que l'on fait absorber tel quel à un organisme. La radioactivité de l'élément permet ainsi de suivre son parcours dans tous les détails. Cette méthode a rendu d'immenses services à la biochimie en permettant de préciser le métabolisme *in vivo* de molécules marquées.

— *Substances lumineuses* utilisées pour les montres, les cadrans de compteurs, etc. On estime, en Angleterre, que 0,01 r est, en moyenne, émis chaque année par une telle source.

— *Télévision* : correspondrait à une dose encore plus faible d'un rayonnement très mou.

Il ne se pose, à l'heure actuelle, dans ce domaine, que des problèmes très localisés. Mais le développement de l'utilisation de l'énergie atomique à des fins pacifiques, et les déchets radioactifs que cela entraîne, multiplient les petites sources de rayonnement qui, prises séparément, sont inoffensives, mais qui risquent, quand elles seront très nombreuses, d'augmenter notablement la dose d'irradiation reçue par l'ensemble de la population.

c) LES EXPLOSIONS ATOMIQUES. — Les explosifs nucléaires présentent le caractère particulier, par rapport aux explosifs chimiques, de donner lieu à une production de rayonnements pénétrants et de corps radioactifs. La boule de feu se dilate très rapidement, s'élève à une vitesse de 28 m./seconde, se transforme en un gros nuage qui continue à s'élever verticalement et finalement s'épanouit en champignon. Ce nuage contient à peu près toute la radioactivité.

Des travaux ont été faits au Japon pour étudier les cendres projetées, lors de l'explosion de Bikini (1^{er} mars 1954) sur le bateau de pêche *Fukuryu Maru* qui se trouvait à 160 km. du lieu de l'explosion. Ils montrent que les produits radioactifs de période supérieure à 2 jours, sont principalement des produits de fission appartenant à environ 35 éléments chimiques allant du zinc au gadolinium. On a décelé parmi eux certains corps particulièrement nocifs comme le Sr^{90} , le Ca^{45} et le Cs^{137} , dans des proportions très supérieures aux

doses de tolérance. L'importance de ces « retombées radioactives » varie selon les conditions météorologiques : des précipitations peuvent déterminer une concentration importante de substances radioactives dans des régions situées à une très grande distance du lieu de l'explosion.

En Suède, des mesures du rayonnement γ émis par des échantillons de denrées alimentaires ont montré que la majeure partie de nos aliments (lait, viande, blé, légumes) contiennent des radio-éléments. Le Sr^{90} et le Ca^{45} provenant de la retombée radioactive sont probablement distribués de façon relativement uniforme sur toute la surface du globe sauf, peut-être, dans les régions polaires. De grandes quantités de ces éléments demeurent en haute atmosphère et contribueront à multiplier par un facteur de 3 à 5 leur teneur actuelle, au sol, même si l'on cesse de faire exploser des engins nucléaires. Dans les régions où la teneur du sol en calcium est faible, l'incorporation de Sr^{90} dans le squelette peut être considérée comme importante : on sait que certains cancers des os peuvent être dus à cette incorporation de Sr^{90} .

Le rapport américain (1956) estime que la contribution des retombées radioactives à la dose-gonade est actuellement de l'ordre de 1 0/0 de l'irradiation naturelle dans la plupart des régions.

Parmi toutes ces sources artificielles de rayonnement que nous venons de passer en revue, les techniques radiologiques utilisées en médecine constituent, de loin, la part la plus importante. D'après les enquêtes faites aux États-Unis et en Suède, l'irradiation des glandes sexuelles rapportée à l'ensemble de la population, du seul fait des examens pratiqués en vue du diagnostic radiologique, est égale au moins à 100 0/0 de l'irradiation naturelle.

* * *

Il ne peut être question de supprimer ces techniques du fait des grands avantages qu'elles présentent.

A la séance de la Société de Pédiatrie de décembre 1956 sur l'initiative du Professeur R. TURPIN, une commission a été désignée sous sa présidence afin d'envisager les risques pour la descendance, de l'exposition aux radiations ionisantes.

A la séance de la même société de février 1957, le texte suivant a été présenté :

« Les effets des radiations ionisantes (rayons X, radium et isotopes radioactifs) sont suffisamment précisés à l'heure actuelle pour

que l'on puisse affirmer que toute dose, si minime soit-elle, conserve une certaine nocivité. L'accumulation de petites doses répétées expose la lignée reproductrice à un risque égal à celui d'une dose équivalente à ce total et administrée en une seule fois ; elle augmente la probabilité d'apparition d'une tare génétique dans la descendance des sujets irradiés. Il semble que ce phénomène d'additivité intervienne aussi à l'origine des lésions somatiques (néoplasies et leucémies).

En conséquence, en plein accord avec les recommandations de l'O. M. S. (Rapport 1956), nous estimons que les précautions suivantes doivent être observées.

1) D'une façon générale les doses de röntgens délivrées aux malades tant pour des raisons diagnostiques que thérapeutiques, doivent être réduites au minimum indispensable à l'efficacité du geste médical envisagé.

Plus spécialement, et en raison de la quantité d'énergie relativement très grande reçue par le malade lors des examens radioscopiques, la radiographie doit être préférée systématiquement dans tous les cas où l'étude cinétique ne s'avère pas absolument irremplaçable.

2) Le dépistage radiologique systématique (dépistage de la tuberculose pulmonaire surtout) pose de graves problèmes auxquels les réponses suivantes peuvent être apportées :

a) éviter tout examen radiologique aux sujets bien portants, et en particulier aux enfants, aux adolescents, non allergiques à la tuberculine ;

b) préférer toujours la radiographie aux autres méthodes de radio-diagnostic quand l'exploration radiologique est imposée par les signes cliniques.

3) En raison de la sensibilité particulière du fœtus aux rayons X, la radiographie du bassin ne devra être pratiquée chez les femmes enceintes qu'en cas de nécessité formelle.

4) Dans tout examen radiologique quel qu'il soit, et dans toute utilisation d'une source d'énergie ionisante, les précautions suivantes doivent être soigneusement prises :

a) limiter au strict minimum le champ irradié et veiller toujours à ce que l'ouverture du diaphragme ne soit pas supérieure à l'ouverture utile ;

b) protéger systématiquement les organes sexuels du sujet irradié par un centrage correct du faisceau incident (tenant compte du rayonnement diffusé) et, si besoin est, par une protection directe par un écran opaque aux rayons.

5) Enfin nous souhaitons que toutes les recherches en cours sur l'influence des radiations et sur les doses impliquées par les divers actes médicaux soient activement poursuivies avec l'aide matérielle et morale des organismes compétents. De plus nous proposons que des conférences d'informations pour les médecins spécialistes ou non spécialistes soient organisées par les services de protection pour permettre à tous ceux qui utilisent une source quelconque d'énergie ionisante de connaître exactement les risques impliqués par une irradiation donnée et d'utiliser à bon escient tous les moyens de réduire ce risque. »

Cet appel à la prudence s'impose si l'on veut que l'usage judicieux des radiations ionisantes continue à rendre à la médecine les immenses services que chacun connaît, sans entraîner les périls dont nous commençons à prendre conscience.

RÉFÉRENCES

- COURT BROWN (W. M.) et DOLL (R.) (1956). — Leukæmia and aplastic anæmia in patients treated with X-rays for ankylosing spondylitis. In : Great Britain Medical Research Council, *The hazards to man of nuclear and allied radiations*, Londres, 87.
- GOPEL-AYENGAR (A. R.) (1956). — Régions présentant des différences de radioactivité naturelle telles que des différences dans les taux de mutation de gènes « marqueurs » puissent y être décelées. Dans : *Organisation Mondiale de la Santé*, Copenhague, 1956.
- LABERRIGUE (J.), FROLOW et YUASA (T.) (1956). — Rapports sur les analyses faites au Japon des cendres radioactives projetées lors de l'explosion de Bikini le 1^{er} mars 1954. Dans : *Énergie Atomique dans ses répercussions sur la vie et la santé*, Paris. Cité : KAGAKU, *Science*, 24, n° 6, juin 1954.
- LEFÈVRE et SERRA (1956). — Dans Société de Pédiatrie, Paris, 1956.
- PLOUGH (H. H.) (1952). — Radiation tolerances and genetic effects. Dans : *Nucleonics*, 10, 17-20.
- SIEVERT (R. M.) (1956). — L'exposition de l'homme aux radiations ionisantes, spécialement en ce qui concerne ses effets génétiques possibles. Dans : *Organisation Mondiale de la Santé*, Copenhague, 1956.
- THE BIOLOGICAL EFFECTS OF ATOMIC RADIATION (1956). — Dans *Summary Reports National Academy of Sciences*, National Research Council, Washington, 1956.
- TURPIN (R.), LEJEUNE (J.), RETHORÉ (M.-O.) (1956). — Étude de la descendance de sujets traités par radiothérapie pelvienne. Dans : *Act. Genet.*, 6, 204-206.
- TURPIN (R.), LAMY (M.), BERNARD (J.), LEFEBVRE (J.), LEJEUNE (J.). — Sur la nécessité de limiter l'exposition aux radiations ionisantes. Dans : *Société de Pédiatrie*, 19 février 1957.
-

CHAPITRE II

LES DONNÉES EXPÉRIMENTALES

De tout temps, les biologistes ont observé l'apparition, dans des populations jusque-là homogènes, d'individus aberrants, susceptibles de transmettre le ou les caractères qui les distinguent des autres. DARWIN considérait ces mutations comme devant provoquer des monstruosité destinées à disparaître par le jeu de la sélection naturelle. C'est qu'il observait alors des mutations à effets spectaculaires qui ne se produisent que très rarement.

Il s'agit en effet d'un phénomène qui se passe à l'échelle cellulaire et qui n'atteint même, normalement, qu'un seul gène. Une telle mutation est appelée « génique » ou « ponctuelle » par opposition aux mutations chromosomiques qui conduisent à des remaniements de structure des chromosomes.

Se produisant à cette échelle, il est facile de comprendre qu'une mutation soit un événement qui ne conduit qu'exceptionnellement à un résultat aisément observable. Il importe de distinguer, de ce point de vue, deux cas très distincts :

— *Les mutations germinales* qui se produisent soit dans un gamète, soit dans une cellule de la lignée qui leur donne naissance. Elles conduisent à des gamètes mutés et les zygotes auxquels ils donnent naissance contiendront normalement le nouveau gène ou le nouveau remaniement à l'état hétérozygote.

— *Les mutations somatiques* qui donnent lieu à la formation d'individus dont toutes les cellules ne possèdent plus le même patrimoine héréditaire. L'immense majorité de ces « mosaïques » passent totalement inaperçues. Il faut, en effet, que la lignée cellulaire intéressée par la mutation fasse partie d'un organe capable de réagir à l'action du nouveau gène, pour que l'effet de ce dernier soit décelable.

Devant le caractère rare et fortuit de la découverte de ces transformations que rien ne laisse prévoir, il a paru, pendant longtemps, tout à fait chimérique de vouloir étudier leurs conditions d'apparition et leur mécanisme intime par la seule observation de ce qui se passe naturellement. De grands progrès ont été réalisés depuis la découverte d'agents tels que les rayons X qui augmentent leur fréquence dans d'énormes proportions.

A. — Les mutations spontanées

On qualifie de « spontanée » toute mutation qui se produit sans que soit intervenu, à la connaissance de l'observateur, un agent mutagène. Ce que l'on sait actuellement sur un tel phénomène provient des très nombreux travaux effectués sur la drosophile, la souris et plus récemment sur les microorganismes.

Bien qu'il n'y ait pas de limite à l'étendue des changements que ces mutations peuvent produire dans un organisme, il est classique de distinguer d'après leurs effets physiologiques :

1. **Les mutations déterminant des effets visibles**, directement observables ou pouvant être mis en évidence par différentes techniques : utilisation de gènes « marqueurs », de léthaux balancés, de ♀ à X attachés, etc.

2. **Les mutations conduisant à des effets léthaux**. Parmi ces gènes léthaux, les uns, « dominants », produisent un effet visible à l'état hétérozygote. En réalité cette désignation est incorrecte car un véritable léthal dominant, *stricto sensu*, serait incompatible avec la vie, même à l'état hétérozygote. Les autres, « récessifs », ne se traduisent par aucun effet visible à l'état hétérozygote mais sont léthaux quand ils sont homozygotes.

Cette notion de léthalité est, en fait, toute relative : certaines mutations sont sans doute incompatibles avec la vie quelles que soient les conditions du milieu ; d'autres sont un handicap certain pour ceux qui les portent mais leur effet est fonction du *locus* où elles se produisent, des autres gènes, des conditions de milieu.

Ces mutations léthales, bien que beaucoup plus nombreuses que les mutations visibles, ne représentent peut-être pas la catégorie la plus fréquente : celle-ci serait formée par les mutations « invisibles »

ainsi appelées parce qu'elles ne modifient le phénotype que d'une façon si discrète qu'elles échappent ordinairement à l'observation ; elles entraînent, sans doute, pourtant une diminution de la vigueur de l'organisme.

NEEL (1956), à la suite des travaux de MULLER (1950), a fait une étude théorique de ces mutations.

Il ne faudrait pas conclure de tout ceci que le phénomène de mutation est une sorte de dégradation fatale du patrimoine héréditaire. Il est certain que c'est là un de ses aspects, peut-être le plus évident, et que la survie des espèces n'est possible que par le jeu de la sélection naturelle qui contrebalance cette détérioration progressive. Il ne faut cependant pas oublier que l'on peut observer des changements génétiques qui améliorent l'adaptation de l'organisme au milieu et lui confèrent un certain nombre d'avantages. Ceci est couramment utilisé pour l'amélioration des espèces. Par ailleurs de la même façon qu'un nouvel allèle peut remplacer celui qui existe dans le type sauvage de l'espèce — donc celui qui est, en principe, le mieux adapté au milieu — l'allèle muté peut devenir « normal ».

Événements purement fortuits, totalement imprévisibles, pouvant donner toute espèce de gènes, les mutations ont un seul élément observable : leur fréquence.

Il s'agit d'une notion qui n'est facile, ni à mesurer, ni même à définir. Pour pouvoir calculer les chances d'une mutation déterminée dans un organisme, il faudrait connaître la probabilité avec laquelle elle se produit par unité de temps à toutes les étapes de la vie cellulaire et pour tous les différents types de cellules de l'organisme. Bien entendu, on ne possède pas de telles données et l'on ne peut que mesurer la fréquence dans un cycle de transformations cellulaires complexes comme celui qui est responsable du passage d'une génération à l'autre.

Quatre facteurs principaux interfèrent pour donner une très grande variabilité à cette fréquence :

I. LES DIFFÉRENTS LOCI D'UN MÊME ORGANISME ont des stabilités extrêmement variées.

Un locus ne peut être connu individuellement que s'il a muté au moins une fois. Or, d'après certains calculs, il y aurait chez la drosophile quatre fois plus de loci qu'on n'a pu en repérer. La majorité d'entre eux n'a donc jamais muté ou plus exactement aucune mutation n'a été décelée à leur niveau.

D'autres n'ont pu être observés que de façon exceptionnelle malgré

le très grand nombre de mouches qui ont été examinées dans les différents laboratoires de génétique. On a donc de bonnes raisons de penser que leur stabilité doit être très grande.

Par contre, les mutations courantes sont localisées à un certain nombre de loci que l'on connaît bien : white, vermillon, ebony, forked, lozenge. Parmi ceux-là, la fréquence des mutations germinales peut être estimée de l'ordre de 10^{-6} . D'autres sont plus instables : leur taux de transformation est tel que les individus qui les portent sont presque toujours des « chimères somatiques » ; ceux-ci se rencontrent surtout dans le règne végétal où ils sont responsables des phénomènes de panachure.

Il semble donc certain que le pourcentage de détection des mutations diffère d'un locus à l'autre mais on ne peut en tirer de conclusion sur l'ordre de grandeur des différences absolues qu'avec beaucoup de prudence.

On possède cinq grandes séries d'observations sur le taux d'apparition des mutations « visibles » spontanées.

FRÉQUENCE D'APPARITION DES MUTATIONS SPONTANÉES « VISIBLES »
DANS DIVERSES ESPÈCES DE DROSOPHILES (d'après NEEL, 1956).

Auteurs	Chromosome	Nombre d'organismes	Nombre de loci	Nombre total d'examen de loci	Mutations	μ
MULLET-VALENCIA et VALENCIA (1950)	X ♀	60.000	9	540.000	15	$2,8 \times 10^{-5}$
ALTENBURG d'après MULLER (1950)	X ♀	50.000	8	400.000	0	0
ALEXANDER (1954)	III ♂	45.504	8	364.032	0	0
GLASS et RITTERHOFF (1956)	Multiples ♀	100.414	4	401.656	1	$2,5 \times 10^{-6}$
	Multiples ♂	102.759	4 I lié sexe	359.657	17	$4,7 \times 10^{-5}$
SCHALET, non publié	X ♂	111.600	14	1.562.400	15	$0,9 \times 10^{-5}$
	X ♀	71.300	14	998.200	2	$0,2 \times 10^{-5}$
				4.625.945	50	$1,1 \times 10^{-5}$

Sur un total de 4.625.945 examens de locus, on obtient un taux moyen de $1,1 \times 10^{-5}$. A ce sujet, NEEL observe :

« Cela ne s'applique qu'aux mutations « visibles » ou aux mutations

léthales et nuisibles qui, en association avec un allèle mutant, ont des effets visibles. Si d'autres mutations léthales, semi-léthales et nuisibles se produisent aux mêmes loci sans que les croisements expérimentaux permettent de déceler d'effet visible, le taux de mutation est nécessairement plus élevé. On ne possède actuellement aucun moyen d'apprécier la quantité de mutations non décelées par les techniques courantes d'étude de loci déterminés mais si, par exemple, le rapport mutations visibles/mutations léthales non décelées + semi-léthales + nuisibles + stérilisantes, à ces loci, atteignait $1/4$, le taux de mutation par locus serait de 4×10^{-5} . Si en revanche, comme certains faits le font supposer, le spectre des mutations à des loci déterminés était limité en ce sens que certains loci provoqueraient surtout des mutations « visibles » et d'autres des mutations « nuisibles », il se pourrait alors que le taux de mutation réel soit plus près de 1×10^{-5} , chiffre résultant d'études sur des loci déterminés, que de 4×10^{-5} que l'on vient d'avancer. »

2. L'ÉTAT PHYSIOLOGIQUE DES CELLULES joue un rôle important dans la fréquence des mutations spontanées. Difficile à mettre en évidence dans les cas de gènes stables, cette influence est tout à fait manifeste pour les gènes instables et, comme nous le verrons plus loin, pour les mutations induites.

Certains gènes ne mutent que dans la lignée germinale, d'autres le font aussi dans les tissus somatiques. Chez *Drosophila virilis*, un gène instable « reddish-a » ne mute qu'au moment des divisions de maturation de l'ovocyte et cela uniquement chez la ♀ hétérozygote pour « reddish-a » et un autre allèle stable de la série.

3. On voit par cet exemple le rôle de l'ENSEMBLE DU GÉNOTYPE.

Depuis toujours, on a remarqué que certaines lignées sont particulièrement instables, les différences pour une même espèce pouvant aller jusqu'à une puissance de 10. On a rendu responsable de ce phénomène les gènes « mutateurs » (MULLER, 1928).

Si l'action de ces derniers s'exerce sur l'ensemble des gènes, il semble que l'augmentation de la fréquence des mutations soit plus nette au niveau de certains loci.

4. LA TEMPÉRATURE enfin influe sur la mutabilité spontanée. TIMOFEEFF-RESSOVSKY (1935) a étudié la fréquence des léthaux récessifs liés au sexe dans les spermatozoïdes de 3 lots de mâles de même origine génétique, élevés respectivement à 14°, 24° et 28°.

Température	Fréquence observée	Fréquence rapportée à temps constant
14°	0,09 ± 0,023	0,053
24°	0,10 ± 0,046	0,19
28°	0,33 ± 0,048	0,389

Cité par Lhéritier (1954).

La fréquence des mutations s'accroît donc exponentiellement avec la température. Le Q. 10 de la variation atteint une valeur voisine de 5.

On peut, peut-être, rapprocher de ce fait l'observation américaine suivante : des études faites sur des hommes ayant eu un clocher thermique à 40° ont permis de constater une azoospermie qui apparaît entre le 15^e et le 20^e jour.

B. — Les mutations induites

Dès que la notion de mutation a été admise et que son importance, tant pour l'individu que pour l'espèce, a été comprise, les généticiens ont cherché à provoquer ces transformations qui n'apparaissent spontanément que d'une manière rare et imprévisible. C'est surtout aux travaux de MULLER en 1927 et 1928 que remonte la démonstration de l'action mutagène des radiations électromagnétiques et des rayonnements corpusculaires.

Nous allons étudier d'abord les mutations ponctuelles et chromosomiques induites par ionisation dans la lignée germinale. Nous verrons ensuite l'action somatique de ces rayons.

I. — LIGNÉE GERMINALE

a) *Mutations ponctuelles.* — En irradiant un organisme quelconque, on sait que l'on augmente considérablement la probabilité d'apparition d'une mutation mais rien ne permet de prévoir le type de la transformation ainsi induite. Il n'y a aucune relation entre la nature de la mutation ponctuelle et les caractéristiques de la radiation. On retrouve les mêmes types que dans le cas de la mutabilité spontanée et ceux-ci apparaissent avec des fréquences relatives équivalentes : ceci a été établi chez la drosophile par TIMOFEEFF-RESSOVSKY (1937), MULLER et PATTERSON (1930), chez *Neurospora* par GILLES (1952), chez la souris par RUSSEL (1951), sur l'orge par GUSTAFSSON (1951).

La fréquence est donc, là encore, le seul élément observable.

Totalement indépendante de l'intensité du rayonnement, la fréquence des mutations ponctuelles sera la même si une dose donnée est administrée en une seule fois ou en de multiples irradiations, plus ou moins espacées dans le temps ; la mutation ponctuelle n'est donc pas un phénomène progressif au cours duquel il y aurait passage d'un premier état stable à un second, en passant par une série d'états instables réversibles. Il s'agit au contraire d'une action directe et immédiate du rayonnement.

On voit, de ce fait, que chaque dose reçue, si petite soit-elle, vient s'ajouter à celles reçues antérieurement et que les mutations ainsi induites s'accumulent dans l'organisme. Pour que ceci soit vrai, il faut supposer :

1) Que les mutations induites sont stables : en fait on n'a pas observé une instabilité spéciale des mutations induites par rapport aux mutations spontanées.

Les travaux de LEWIS (1951), sur *Ænothera*, montrent cependant qu'il peut s'écouler un temps relativement court, de l'ordre de quelques divisions cellulaires, pour qu'une mutation soit complète et permanente.

2) Qu'une sélection intercellulaire ne vient pas modifier la fréquence relative des cellules mutantes au cours de la vie d'un individu. MULLER et SETTLES (1927) ont montré que les cellules germinales mûres ne subissent pas cette sélection. Quant aux cellules non mûres, RUSSEL (1951, 1956) a montré que, chez la souris, le taux de mutation, dans des groupes de descendants provenant de spermatozoïdes éjaculés à intervalles croissants après irradiation des spermatogonies, ne diminue pas.

3) Que l'irradiation reçue par un organisme à un certain moment ne modifie pas la mutabilité des cellules irradiées par la suite. Une éventuelle accoutumance aux radiations a été récemment écartée par les expériences de K. G. LUNING et STEN JONSSON (1956).

*
* *

Il est difficile d'étudier les variations de la fréquence des mutations induites en fonction de la *nature des rayonnements utilisés*. Il semble cependant établi que, maximum avec les rayons γ , elle décroît ensuite au fur et à mesure que la longueur d'onde augmente ; elle diminue avec les neutrons et les particules α : il faut noter à ce propos que, du fait de leur faible pouvoir de pénétration, l'action de ceux-ci

ne peut être que difficilement étudiée, même sur un matériel commode comme les spermatozoïdes de drosophile.

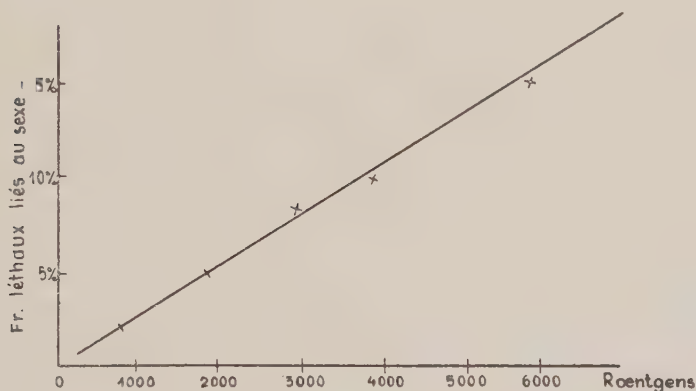
LEA et CATCHESIDE (1945) ont comparé les taux de mutations léthales liées au sexe, obtenues pour 1.000 r avec les divers types de rayonnements ionisants.

Rayons γ et rayons X dur	2,89 o/o
Rayons X mous	2,23 »
Neutrons	1,99 »
Particules α	0,84 »

(Tiré de LHÉRIET, p. 294)

Parmi toutes les caractéristiques des rayonnements, c'est la dose totale qui a l'action la plus nette et la mieux connue.

La relation linéaire fréquence/dose.



Relation entre la dose et la fréquence des mutations après irradiation de spermatozoïdes de drosophiles.

Données de TIMOFEEFF-RESSOVSKY, 1934, b.

Dès 1929 HANSON et MAYES ont montré que le nombre de mutations ponctuelles induites est linéairement proportionnel à la dose. Cette relation a été vérifiée par de nombreux auteurs sur des matériels les plus variés, qu'il s'agisse de mutations léthales ou de mutations visibles.

Si ceci est solidement établi pour des doses moyennes, le problème devient plus complexe aux deux extrémités de cette courbe.

— Les fortes doses produisent très fréquemment un certain nombre

de bouleversements dans la structure même des chromosomes et peuvent ainsi produire la mort de la cellule ou, tout au moins, une forte diminution du taux de multiplication. Or, cet effet destructeur varie considérablement avec les cellules et il se trouve que celles qui sont les plus atteintes de cette façon sont également celles qui subissent le plus de mutations ponctuelles. Il s'ensuit qu'aux doses élevées, l'élimination sélective des cellules germinales contenant des mutations ponctuelles est plus forte, par rapport aux cellules non mutées, qu'aux faibles doses. Plus la dose est élevée, moins on pourra observer, dans la descendance, de mutations ponctuelles et plus la courbe des résultats constatés s'infléchit par rapport à la droite extrapolée à partir des données obtenues aux doses moyennes.

— Des quelques expériences faites avec de très faibles doses, en dessous de 50 r, on a obtenu des résultats quelque peu différents de ceux qu'aurait donnés une relation strictement linéaire (BONNIER et LUNING, 1949).

Il faut remarquer, à ce sujet, que, pour de telles doses, la mutabilité induite est extrêmement faible et, de ce fait, soumise à des variations statistiquement importantes. Par ailleurs, on mesure l'effet des radiations en comparant la fréquence des mutations observées dans un échantillon irradié à celle d'un lot témoin. Or, à ces doses, la fréquence induite peut être nettement inférieure à la mutabilité spontanée. Nous avons vu l'extrême variabilité de cette dernière, d'une cellule à l'autre, d'une lignée à l'autre. Il est donc évident qu'il y a là une grande source d'erreur.

Certaines techniques ont toutefois permis d'étudier la relation fréquence/dose jusqu'à de très petites doses.

MARCOVICH (1954) a utilisé des bactéries lysogènes de la souche *Escherichia coli* K 12 qui possèdent, dans leur trame héréditaire, un probactériophage capable de se transformer en bactériophage. Spontanément chaque bactérie libère une centaine de ces particules.

Après irradiation, avec des doses allant de 1 r jusqu'à 2.000 r, MARCOVICH a trouvé une augmentation du nombre de phages induits proportionnelle à la dose, tout au long de la courbe, jusqu'à une valeur de 0,3 r. Il faut cependant bien remarquer qu'il s'agit là d'un phénomène d'induction qui n'est peut-être pas tout à fait identique à une mutation.

TIMOFEEFF-RESSOVSKY, ZIMMER et DELBRUCK ont essayé, dès 1935, d'interpréter cette relation.

Partant du fait que les rayonnements ionisants, lors de leur absorption par la matière, perdent leur énergie de façon discontinue dans

le temps et dans l'espace, ces auteurs ont considéré le gène comme une cible sur laquelle tombe un bombardement distribué au hasard. Les mutations observées révèlent quelles cibles ont été touchées.

Il est certain que l'effet de destruction d'une cible par les bombes n'admet pas de notion de seuil et que seul compte le nombre total de bombes, le rythme de leur chute étant sans intérêt.

Si N est le nombre de bombes lancées,

x le nombre de cellules détruites,

K la probabilité pour qu'un projectile atteigne une cible déterminée,

le nombre moyen de coups reçus par chacune d'elles est égal à KN . Mais, alors que certaines ne seront pas atteintes, d'autres le seront une fois, deux fois ou même un grand nombre de fois. Les probabilités de ces différentes éventualités correspondent aux termes d'une distribution de Poisson et sont respectivement égales à :

$$e^{-KN} ; e^{-KN} \frac{KN}{1} ; e^{-KN} \frac{(KN)^2}{2!} ; \text{etc.}$$

La relation entre N et x dépend essentiellement du nombre de bombes nécessaire pour obtenir la mutation d'un gène. Si une seule est nécessaire, la probabilité pour une cible d'être atteinte au moins une fois est de :

$$1 - e^{-KN}.$$

En écrivant que la fréquence est égale à la probabilité on obtient :

$$\frac{x}{a} = 1 - e^{-KN}$$

a étant le nombre total de cibles de l'aire bombardée.

Le rapport $\frac{x}{a}$ est toujours très petit quand on considère une mutation individuelle ; KN l'est aussi et l'on est autorisé à écrire :

$$x = KaN$$

qui traduit une relation linéairement proportionnelle entre l'effet obtenu (x) et le nombre de projectiles (N).

Une seule atteinte est donc susceptible de provoquer une mutation ponctuelle ; mais cela n'implique pas nécessairement qu'une seule

ionisation survenant à l'intérieur de la cellule soit suffisante : on sait, en effet, que les ionisations ne sont pas produites séparément mais qu'elles se forment en « grappes » sur les trajectoires des particules ionisantes ; ces amas atteignent ou non une cellule donnée. C'est ce que montrent les récents travaux de MULLER, de MICKEY et d'IVES (1954).

Cette théorie de la « cible » qui montre que, même pour une très faible dose, la fréquence des mutations est proportionnelle à la dose, a permis de calculer la dimension du volume sensible du gène (LEA et CATCHESIDE, 1945 ; MULLER, 1950).

*
* *

Les caractères du rayonnement ne sont pas les seuls facteurs dont dépend la fréquence avec laquelle sont induites les mutations ponctuelles.

Comme dans le cas des mutations spontanées cette fréquence dépend de l'état *physiologique des cellules*. BONNIER et LUNING (1949), TELFER (1954), ABRAHAMSON (1956) et OSTER (1956) ont établi, chez la drosophile, que, minimum dans les cellules germinales jeunes et les gonies des deux sexes, la fréquence s'élève dans les cellules mâles pour atteindre un maximum en « flèche » à la période de formation et de transformation des spermatides, retombe brusquement chez les spermatozoïdes non parvenus à maturité et remonte les jours suivants jusqu'à l'éjaculation. Après l'insémination, la mutabilité est à nouveau très forte.

Quant aux cellules femelles, MULLER et VALENCIA (1950) admettent que la fréquence pour les ovocytes de la drosophile aux derniers stades est à peu près équivalente de celle des spermatozoïdes non éjaculés.

Chez les rongeurs, on sait depuis longtemps que les radiations ionisantes endommagent beaucoup plus le matériel génique quand on les applique sur des cellules germinales mûres ou presque mûres que sur des gonies. Celles-ci, par ailleurs, ne sont pas également sensibles : le stade de développement, le stade mitotique, l'état physiologique entraînent des variations qui peuvent être importantes.

L'action de la *température* diffère totalement de ce qu'elle est dans la mutabilité spontanée : elle n'est évidente que pour les basses températures. Au-dessous de 0°, KING (1947) a trouvé une production de léthaux récessifs liés au sexe double de celle observée pour la même dose de rayons à température ambiante.

La *pression d'oxygène* joue un rôle important dans tous les phénomènes biologiques dus à l'irradiation. PETRY observe, en 1923, que la radio-sensibilité des graines augmente en présence d'un agent oxydant et diminue par privation d'oxygène.

LACASSAGNE constate la résistance de souris soumises à une dose léthale, en atmosphère privée d'oxygène.

Par ailleurs lorsque la tension d'O₂, pendant l'irradiation passe de 0 à celle qui est caractéristique de l'atmosphère, il se produit environ deux fois plus de mutations ; le rendement n'augmente ensuite que très lentement. L'action des substances protectrices semble liée à un processus anoxique dont l'origine est diverse : production de méthémoglobine (STORER et COON, 1950) ou oxyde de carbone (BONET-MAURY et PATTY, 1950).

BARRON (1949) constata que des enzymes à fonction SH tendaient à s'oxyder sous l'effet de l'irradiation en formant des disulfites.

PATT (1949) protégea des rats contre des doses léthales à l'aide de la cystéine.

BACQ (1951) étudia les substances à SH et plus spécialement la β mercaptoéthylamine. Celle-ci, malgré sa toxicité, semble être parmi les corps les plus actifs.

À la suite de ces travaux, des recherches sur l'activité protectrice de substances très diverses furent entreprises : alcool, acides organiques, glucides, acides aminés. Leur efficacité est faible et ils doivent être employés à doses toxiques.

Ces substances possèdent un certain nombre de caractères communs : ce sont en général des corps réducteurs ou pouvant agir chez l'animal en perturbant directement ou non la respiration cellulaire. Il faut les utiliser à dose très élevée, voisine de la dose léthale ; dans de pareilles conditions l'état physiologique de l'animal est tel qu'on ne peut avoir de certitude sur le métabolisme des cellules et sur leur degré d'oxygénation. Un dernier trait est retrouvé chez tous les radioprotecteurs : leur faible efficacité. Dans les conditions optimales, le rapport des doses de rayons qui produisent le même effet avec et sans protecteur est inférieur à 2. Or cette valeur est justement celle que l'on observe quand un effet oxygène est en cause.

L'intervention de tels facteurs dans la fréquence des mutations induites semble indiquer que la théorie de la cible ne doit pas être prise trop à la lettre : il est bien certain que, la pression d'O₂ ne pouvant changer les dimensions du gène, on ne peut assimiler totalement le gène subissant une irradiation à une « cible bombardée ». On peut

imaginer qu'une ionisation se produisant en dehors du volume du gène peut cependant être efficace grâce à un processus biochimique qui pourrait jouer sur une distance plus ou moins considérable. WEISS (1944) attribue aux radicaux libres, principalement à H et à OH, provenant de la radioactivation des molécules d'eau et intervenant par des processus d'oxydo-réduction, le mécanisme auquel on réserve l'appellation d'action indirecte des radiations. Ces radicaux sont d'autant moins stables qu'ils sont en milieu plus riche en eau : des graines déshydratées résistent beaucoup mieux que si elles contiennent l'eau de germination. La théorie de la cible n'est donc qu'une approximation d'un effet biochimique très localisé.

b) *Remaniements chromosomiques*. — La production, par les rayonnements, d'accidents chromosomiques observables cytologiquement a donné lieu à de très nombreuses études : DARLINGTON et LACOUR (1945), LEA (1947), MULLER (1950). Les grains de pollen irradiés sont l'un des matériels les plus utilisés : l'observation porte sur la mitose haploïde consécutive à la germination du grain.

Avec les cellules germinales de la drosophile, l'effet obtenu est étudié sur les individus qui en sont issus : l'examen des chromosomes de la glande salivaire permet de repérer des modifications structurales extrêmement fines.

Le même caractère fortuit et non dirigeable, trouvé lors de l'étude des mutations ponctuelles, s'observe dans le cas de cassure. KAUFFMAN (1941) estime cependant que pour une même longueur chromosomique les régions hétérochromatiques sont plus sujettes aux ruptures que les régions d'euchromatine.

L'action des radiations dépend de l'état dans lequel se trouve la cellule au moment du traitement : irradiés longtemps avant la prophase, les noyaux présentent surtout des cassures de chromosomes qui donnent lieu à des remaniements intéressants d'une manière identique les deux chromatides sœurs. Au contraire, au début de la prophase, les chromosomes, très fragiles, peuvent se rompre, puis se fissurer ; les 4 bouts rompus peuvent se rapprocher en faisant deux isochromosomes dont l'un, dépourvu de centromère, va se perdre. Si l'accident se produit au stade 4 chromatides, chacune réagit indépendamment à l'action des radiations. A un stade plus tardif, les chromosomes condensés et chargés d'acide nucléique ne paraissent plus subir de cassures ; ils deviennent gluants et adhèrent les uns aux autres.

La production d'un remaniement chromosomique est un phéno-

mène qui se passe en deux étapes : la cassure et le recollement. L'effet observé après irradiation dépendra donc :

— du délai qui sépare chacun de ces deux événements, celui-ci étant variable d'une espèce à l'autre,

— du moment de l'observation,

— du rythme et de l'intensité du traitement.

Lorsqu'un chromosome est brisé, l'éventualité la plus probable est que le recollement des bouts rompus vienne rétablir l'ordre initial. Mais ceci n'est vrai que s'il n'existe, à aucun moment, d'autres bouts rompus pouvant entrer en compétition, pour le recollement, avec les précédents. Cette éventualité est réalisée dans le cas d'une faible intensité. Les ruptures sont alors produites à une cadence lente et une forte proportion d'entre elles ne donne lieu qu'à des restitutions échappant à l'observation. Cet effet d'intensité ne joue pas dans le cas des spermatozoïdes de drosophile où les ruptures s'accumulent et se conservent jusqu'après la fécondation. Le nombre des remaniements observés ne dépend, dans ce cas, que de la dose totale (MULLER, 1940), mais ne représente, sans doute, qu'une fraction plus ou moins importante de l'effet total du rayonnement, celui-ci étant également responsable de modifications incompatibles avec la vie.

Les accidents observés sont de deux types :

— *Cassure unique* donnant lieu à une délétion, à une inversion terminale ou à un isochromosome. Dans ce cas, il n'y a qu'une seule rupture et, quel que soit le rayonnement utilisé, la fréquence est linéairement proportionnelle à la dose.

— *Deux ruptures indépendantes* donnant lieu à une inversion, une translocation, ou une délétion intercalaire.

La fréquence de ces remaniements chromosomiques varie comme le carré de la dose pour les rayons X et les rayons γ ; mais pour les particules α et les neutrons, dont la trajectoire est jalonnée d'ionisations extrêmement serrées, elle tend à devenir linéairement proportionnelle à la dose.

Chez la drosophile, il y a lieu de distinguer les « petits remaniements », observables uniquement sur les chromosomes de glande salivaire, pour lesquels une seule atteinte est suffisante quel que soit le type de rayons utilisés et les « grands remaniements ». Étant donné que l'on ne peut observer que les moins importants de ces derniers, les autres conduisant à un effet léthal, la fréquence obtenue avec des radiations à densité d'ionisation moyenne se situe entre la loi linéaire et la loi quadrique, l'exposant de la dose étant voisin de $3/2$. Avec les neutrons et les particules α on retrouve la relation simple.

De même que pour les mutations ponctuelles, l'effet produit ne dépend pas uniquement du caractère du rayonnement.

Les basses températures, la pression d'O₂, augmentent le pourcentage des remaniements observés. KAUFFMAN (1946) a montré que les infrarouges, alors qu'ils ne possèdent en eux-mêmes aucun rôle mutagène, peuvent augmenter, par un facteur égal à 2 ou 3, la fréquence des accidents chromosomiques provoqués par rayons X, quel que soit le moment où ils sont appliqués.

II. — MUTATIONS SOMATIQUES

PATTERSON, opérant sur des larves et des embryons de drosophile (1929), a montré que des radiations ionisantes pouvaient déterminer l'apparition de mutations aussi bien dans les cellules germinales que dans la lignée somatique : il obtint un certain nombre d'individus, irradiés au stade larvaire, chez lesquels le gène *white* a muté vers ses allèles inférieurs.

Récemment, PUCK et ses collaborateurs ont mis au point les cultures de tissus et ont ainsi élevé des souches de cellules mutantes permettant de calculer l'effet en fonction de la dose et de repérer le type de mutations produites. PUCK (1956) a montré que l'effet « meurtrier » du rayonnement serait lié à un remaniement plutôt qu'à une mutation ponctuelle.

Par ailleurs, à la suite des observations de LACASSAGNE, on sait que ce sont les tissus en croissance qui sont les plus sensibles à l'action des radiations : les cassures et remaniements qu'elles entraînent dans les chromosomes sont souvent incompatibles avec le mécanisme de la mitose et, de ce fait, entraînent la mort de la cellule.

Toutes les mutations somatiques ne sont cependant pas défavorables pour les cellules : on sait, par exemple, tout ce qu'a apporté à l'étude des tumeurs cancérigènes, l'irradiation de rats et de souris. TIMOFEEFF-RESSOVSKY (1929) et LEFÈVRE (1950) montrent que, pour des gènes donnés, la fréquence des mutations ponctuelles est semblable à celle que l'on trouve avec les gonies, peut-être un peu supérieure.

RÉFÉRENCES

- BACQ (Z. M.) and HERVÉ (A.) (1951). — Protection of mice against a lethal dose of X rays by cyanide, azide and malonitrile. In : *Brit. J. Radiol.*, 24, 617-621.

- BARROW (G.), DICKMANN (S.), MUNTZ (J. H.) and SINGER (T. P.) (1949). — Studies on the mechanism of action of ionizing Radiations. In : *J. Gen. Physiol.*, **32**, 537-552.
- BONET-MAURY (P.) et PATTY (P.) (1954). — Effets protecteurs de l'oxyde de carbone et autres gaz sur les souris irradiées *in toto* par les rayons X. In : *J. Rad. Elect.*, **35**, 851-853.
- BONNIER (G.) and LUNING (K. G.) (1949). — Studies on X rays mutations in the white and forked loci of *Drosophila melanogaster* I. A. Statistical analysis of mutation frequencies. Dans : *Hereditas*, **35**, 163-189.
- DARLINGTON (C. D.) and LACOUR (L. F.) (1945). — Chromosome breakage and nucleic acid cycle. In : *J. of Gen.*, **46**, 180-276.
- GILLES (N. H.) (1951). — Studies on the mechanism of reversion in biochemical mutants of *Neurospora crassa*. In : *Cold Spr. Harb. Symp. Quant. Biol.*, **16**, 283-313.
- GUSTAFSSON (A.) (1951). — Mutations, environment and evolution. In : *Cold Spr. Harb. Symp. Quant. Biol.*, **16**, 263-281.
- HANSON (F. B.) and HEYS (F.) (1929). — An analysis of the effects of the different rays of radium in producing lethal mutations in *Drosophila*. In : *Amer. Nat.*, **63**, 511-516.
- IVES (P. T.), LEVINE (R. P.) and YOST (H. T.) (1954). — The production of mutations in *Drosophila melanogaster* by the fast neutron radiation of an atomic explosion. In : *Proc. Nat. Acad. Sci. Wash.*, **40**, 165-171.
- KAUFMANN (B. P.) (1941). — Induced chromosome breaks in *Drosophila*. In : *Cold Spr. Harb. Symp. Quant. Biol.*, **9**, 82-91.
- KAUFMANN (B. P.) and GAY (H.) (1946). — The influence of X rays and near infrared rays on recessive lethals in *Drosophila melanogaster*. In : *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S.*, **33**, 366-372.
- KING (E. D.) (1947). — The effect of low temperature upon the frequency of X-ray induced mutations. In : *Genetics*, **32**, 161-164.
- LACASSAGNE (A.) (1942). — Chute de la sensibilité aux rayons X chez la souris nouveau-née en état d'asphyxie. Dans : *C. R. Acad. Sciences*, **215**, 231.
- LEA (D. E.) (1947). — *Action of radiations on living cells*. In : The Mac-Millan Co., New York.
- LEA (D. E.) and CATCHESIDE (D. G.) (1945). — The bearing of radiation experiments on the size of the gene. In : *J. of Gen.*, **47**, 41-50.
- LEFÈVRE (G.) (1950). — X-rays induced genetic changes in germinal and somatic tissue of *Drosophila melanogaster*. In : *Amer. Nat.*, **84**, 341-366.
- LEWIS (D.) (1951). — Structure of the incompatibility gene. III. Types of spontaneous and induced mutations. In : *Heredity*, **5**, 399-414.
- LHÉRIETIER (Ph.) (1954). — *Traité de génétique*. Ed. : Presses Universitaires de France.
- LUNING and STEN JONSSON. — Doses these exist mutational adaptation to chronic irradiation. In : Comité Scientifique des Nations Unies. Document A/AC82/G/R69.
- MARCOVICH (1954). — Quantitative Biological Test sensitive to low doses of ionizing Radiations. In : *Nature*, **174**, 796.
- MARCOVICH (H.) (1956). — Thèse. Étude radiobiologique du système lysogène d'*Escherichia coli* K 12. Thèse de Sciences, Paris.
- MICKEY (G. H.) (1954). — Visible and lethal mutations in *Drosophila*. In : *Amer. Nat.*, **88**, 241-255.

- MULLER (H. J.) (1927). — Artificial Transmutation of the gene. In : *Science*, **66**, 84-87.
- MULLER (H. J.) (1928). — The problem of genic modification. In : *Proc. Int. Genetics Congress.*, supp. Bd. *Zeits. f. ind. Abst. v. VererbgsL.*, 234-260.
- MULLER (H. J.) (1930). — Radiation and Genetics. In : *Amer. Nat.*, **64**, 220-251.
- MULLER (H. J.) (1940). — An analysis of the process of structural change in chromosomes of *Drosophila*. In : *J. of Gen.*, **40**, 1-16.
- MULLER (H. J.) (1950). — Our load of mutations. In : *Amer. J. Hum. Gen.*, **2**, 111-176.
- MULLER (H. J.) (1954). — Characteristics of the far stronger but « spot-tier » mutagenicity of fast neutrons as compared with X-rays in *Drosophila* spermatozoa. In : *Genetics*, **39**, 985.
- MULLER (H. J.) (1954). — The manner of production of mutations by radiation. In : *Radiation Biology*, Chap. 8, 475-626.
- MULLER (H. J.) and PATTERSON (J. T.) (1930). — Are « progressive » mutations produced by X-rays? In : *Genetics*, **15**, 495-578.
- MULLER (H. J.) and SETTLES (F.) (1927). — The non-functioning of the genes in spermatozoa. In : *Anat. Rec.*, **31**, 347.
- MULLER (H. J.), VALENCIA (J. I.) and VALENCIA (R. M.) (1950). — The frequency of spontaneous mutations at individual loci in *Drosophila*. In : *Genetics*, **35**, 125-126.
- MULLER (H. J.), VALENCIA (R. M.) and VALENCIA (J. I.) (1950). — The production of mutations at individual loci in oocytes and oogonia. In : *Genetics*, **35**, 126.
- NEEL (J. V.) (1956). — Quelques problèmes relatifs à l'estimation du taux de mutation spontanée chez les animaux et chez l'homme. Dans : *Organisation Mondiale de la Santé*, Copenhague, 1956.
- NEEL (J. V.) and SCHULL (W. J.) (1954). — *Human Heredity*. Ed. : University of Chicago Press.
- OSTER (I. I.) (1956). — Modification of X-ray mutagenesis in *Drosophila*. Relative sensitivity of spermatids and mature spermatozoa. In : *Proceedings of the fifth International Symposium on Radiobiology*. Stockholm, 1956 (sous presse).
- PATT (H. M.), TYREE (E. B.), STRAUBE (R. L.) and SMITH (D. E.) (1949). — Cysteine protection against X irradiation. In : *Science*, **110**, 213-214.
- PATTERSON (J. T.) (1929). — The production of mutations in somatic cells of *Drosophila melanogaster* by means of X-rays. In : *J. exp. Zool.*, **53**, 327-372.
- PETRY (E.) (1923). — Zur Kenntnis der Bedingungen der biologischen Wirkung der Röntgenstrahlen. III. Wirkung von Oxydationsmitteln auf die. In : *Biochem. Ztsch.*, **135**, 353.
- PUCK (T. T.), MARCUS (P. I.) and CIECIURA (S. J.) (1956). — Clonal growth of mammalian cells in vitro. In : *J. exp. Med.*, **103**, 273-284.
- RUSSEL (W. L.) (1951). — X-ray induced mutations in mice. In : *Cold Spr. Harb. Symp. Quant. Biol.*, **16**, 327-336.
- RUSSEL (W. L.) (1956). — Effets génétiques des rayonnements chez la souris et incidence sur l'évaluation des risques pour l'homme. In : *Actes de la Conférence Inter. sur l'utilisation de l'énergie atomique à des fins pacifiques*. Genève, 1955, **11**, 443-445.
- STORER (J. B.) and COON (J. M.) (1950). — Protective effect of para-aminopropiophenone against lethal doses of X radiations. In : *Proc. Soc. Biol. Med.*, **74**, 202-204.

- TELFER (J. D.) and ABRAHAMSON (1954). — The production of sex-chromosome loss and dominant lethals in *Drosophila* sperm by fast neutrons. In : *Dros. Info. Serv.*, **28**, 161-163.
- TIMOFEEFF-RESSOVSKY (N. W.) (1929). — The effect of X-ray in producing somatic genovariations of a definite locus in different directions in *Drosophila melanogaster*. In : *Amer. Nat.*, **63**, 118-124.
- TIMOFEEFF-RESSOVSKY (N. W.) (1934). — Einige Versuche an *Drosophila melanogaster* über die Beziehungen zwischen Dosis und Art der Röntgenbestrahlung und der dadurch ausgelösten Mutationsrate. In : *Strahlentherapie*, **49**, 463-478.
- TIMOFEEFF-RESSOVSKY (N. W.) (1935) a. — Über die Wirkung der Temperatur auf den Mutationsprozess bei *Drosophila melanogaster*. In : *Zeits f. ind. Abst. u. Vererbgsst.*, **70**, 125-129.
- TIMOFEEFF-RESSOVSKY (N. W.) (1937). — Experimentelle Mutationsforschung in der Vererbungslehre. Beeinflussung der Erbanlagen durch Strahlung und andere Faktoren. In : *Wissensch. Forschungsber. Naturwiss. Reihe*.
- TIMOFEEFF-RESSOVSKY (N. W.), ZIMMER (K. G.) und DELBRUCK (M.) (1935). — Über die Natur der Genmutation und der Genstruktur. In : *Nachr. Ges. Wiss. Göttingen*, 189-245.
- WEISS (J.) (1944). — Radiochemistry in aqueous solutions. In : *Nature*, **153**, 748.
-

CHAPITRE III

LES ÉTUDES SUR L'HOMME

Nous avons vu, dans le précédent chapitre, que la mutabilité, tant spontanée que provoquée, est un phénomène essentiellement fortuit. Le taux de mutation varie d'un moment à l'autre pour un même individu ; d'un individu à l'autre à l'intérieur de la même espèce. On ne peut, *a priori*, dire si des espèces aussi différentes que la mouche et l'homme, ou même la souris et l'homme, présentent des mutations induites ou spontanées de fréquence semblable.

Le rôle capital de l'acide désoxyribonucléique dans la structure du matériel génétique et dans la transmission des caractères héréditaires semble actuellement admis par tous les généticiens. Il pourrait en résulter que les différences entre le taux de mutation, d'une espèce à l'autre ou d'un état physiologique à un autre, ne seraient pas étrangères à la teneur des noyaux en ADN.

Types de cellules	Phosphate d'ADN (g) par cellule
Bactéries : <i>B. lact.</i>	2×10^{-15}
<i>E. coli.</i>	$2,3 \times 10^{-15}$
Drosophile : glande salivaire ♂	$2,6 \times 10^{-11}$
glande salivaire ♀	$2,8 \times 10^{-11}$
Rat : cellules diploïdes	$0,6.10 \times 10^{-12}$
Souris : glande sous-maxillaire	$0,7.1,4 \times 10^{-12}$
Homme : leucocytes	$8,6 \times 10^{-13}$
foie	$1,0 \times 10^{-13}$
rein	$8,7 \times 10^{-7}$

(Tiré de « Assemblée générale des Nations Unies », mars 1957, Annexe 3, tableau 7).

Nous sommes donc réduits, pour étudier la mutabilité chez l'homme, aux données de l'observation : le taux de mutation étant exprimé par la fréquence des mutations détectées par locus et pa

génération. Du fait de l'extrême complexité de l'organisme humain, beaucoup de celles-ci nous échappent sans doute. Pour qu'elle soit décelable, en effet, et retenue comme telle, il faut qu'une mutation produise un changement évident par rapport à l'original et que l'hérédité de cette anomalie puisse être analysée en termes mendéliens simples. Par ailleurs, des phénotypes cliniquement identiques peuvent se présenter comme le résultat d'une mutation à l'un quelconque de plusieurs loci alors que chez l'animal il est facile d'attribuer, à chaque locus, sa part dans le résultat final, par l'analyse de généalogies dirigées.

En outre, la fréquence des divers phénotypes dans une population est fonction, non seulement du taux de mutation mais aussi de la pression des forces sélectives qui peut faire disparaître un caractère défavorable en une génération ou maintenir indéfiniment un autre plus favorable. On connaît fort mal l'importance de ces forces dans les populations humaines car le problème est très complexe mais il ne faut pas oublier que ce que l'on observe aujourd'hui est le résultat de toutes les pressions qui se sont exercées depuis l'origine de l'humanité.

*
* *

Dans les différents laboratoires de Génétique humaine, de nouvelles méthodes d'identification sont mises au point actuellement : caractéristiques sérologiques, spécificités chimiques (hémoglobine, acides aminés de l'urine, facteurs de coagulation sanguine), tests ophtalmologiques. Un certain nombre de « traits indicateurs » sont particulièrement étudiés :

Rétinoblastome,
Neurofibromatose,
Aniridie,
Acrocéphalosyndactylie,
Osteogenesis imperfecta,
Nanisme chondrodystrophique,
Hémophilie,
Dystrophie musculaire liée au sexe.

Il est bien entendu que cette liste, provisoire, n'est qu'un point de départ et qu'il faut tendre à rassembler, sur tous les points du globe, le plus grand nombre possible de traits monogéniques.

Comme pour les données expérimentales nous verrons d'abord ce que nous savons de la mutabilité spontanée chez l'homme et ensuite les effets des rayonnements ionisants dans les lignées germinale et somatique.

A. — Mutations spontanées

I. **Gène autosomique dominant.** — Le cas le plus simple est, assurément, celui d'un gène rare qui se manifeste de façon évidente chez un individu né de parents qui ne présentent pas le même phénotype. Il est permis de penser, dans ce cas, que l'on est en présence d'une mutation qui a produit un gène dominant, c'est-à-dire observable même à l'état hétérozygote. Pour déterminer la fréquence de la mutabilité d'un tel gène, que l'on suppose indépendant du sexe, on peut procéder de deux façons :

Parmi tous les individus porteurs du phénotype correspondant au gène en question, on recherche ceux qui sont les seuls de leur famille à en être porteurs. L'homme étant diploïde, la fréquence de l'apparition du nouveau gène pendant une période déterminée sera :

$$2m = \frac{\text{tarés nés de parents sains}}{\text{population étudiée} - \text{individus nés de tarés}}$$

m = taux de mutation par gène et par génération.

MÖRSCH (1941) a relevé le nombre d'achondroplases nés dans un hôpital de Copenhague sur une période de 30 ans. Sur les 94.075 naissances, il a trouvé 10 achondroplases dont 8 avaient des parents normaux. D'après la formule indiquée, on est autorisé à écrire :

$$m = \frac{8}{94.075} \times \frac{1}{2} = 4,2 \times 10^{-5}.$$

En supposant que la population soit en état d'« équilibre » pour le gène étudié, c'est-à-dire que la fréquence du caractère soit à peu près constante depuis de nombreuses générations, on peut calculer, en fonction de la fertilité relative des personnes atteintes, combien de nouveaux cas doivent apparaître en une génération pour contrebalancer la perte due au désavantage sélectif :

$$m = (1 - f)q$$

m = taux de mutation par gène et par génération ;

f = fertilité relative des hétérozygotes pour le gène, par rapport aux individus normaux. On peut en déduire :

$$(1 - f) = \text{désavantage sélectif.}$$

q = fréquence du gène qui, dans ce cas, est égale à la moitié du rapport :

$$\frac{\text{Nombre total de tarés}}{\text{Nombre total d'individus.}}$$

Si l'on reprend les données de MÖRSCH sachant que la fertilité relative des achondroplases est estimée à 0,2 :

$$m = (1 - 0,2) \frac{10}{90.075} \times \frac{1}{2} = 4,2 \times 10^{-5}.$$

Si l'observation porte sur un gène dominant suffisamment commun pour que les homozygotes ne puissent plus être négligés, la formule ci-dessus doit être modifiée.

$(1 - f)$ devient le désavantage sélectif de tous les porteurs, hétérozygotes et homozygotes.

q , la fréquence du gène devient égale à :

$$1 - \sqrt{\text{homozygotes normaux.}}$$

$2m$ devient égal à : $(1 - f)q$.

Chacune de ces méthodes demande à être utilisée avec beaucoup de prudence :

— La plupart des effets dus à un seul gène, surtout chez l'hétérozygote, sont sujets à des modifications et l'on peut considérer à tort ces faits comme la preuve d'une mutation.

— Quant à la méthode indirecte, elle est surtout valable dans le cas d'un caractère très défavorable.

Pour les autres, le degré de l'inaptitude conférée par le gène est très difficile à évaluer et peut entraîner une grave source d'erreurs. Cependant, ainsi que nous le verrons tout à l'heure, à propos de l'effet sur les populations, le simple rapport :

$$\frac{\text{Nombre de cas nouveaux apparus par mutation}}{\text{Nombre total de tarés dans la population}}$$

a une valeur en lui-même quelle que soit la pénétrance du gène et le nombre de loci pouvant produire un mutant du phénotype étudié.

2. **Gènes récessifs.** — Le problème se complique quand il s'agit de gènes récessifs non liés au sexe. Un tel gène, nouvellement apparu par mutation se transmet, ordinairement, à l'état hétérozygote pendant de nombreuses générations et n'est susceptible d'aucune observation directe. Ce n'est que lorsque deux de ces hétérozygotes s'unissent que l'on peut observer la mutation qui a eu lieu dans le passé.

En supposant la population en état d'équilibre, on peut écrire la formule :

$$m = (1 - f)q^2$$

m = taux de mutation par gène et par génération.

f = fertilité relative des homozygotes pour le gène en question et $(1 - f)$ le désavantage sélectif.

q^2 = la fréquence du trait.

Trois facteurs principaux peuvent fausser les résultats de ce calcul :

1) La fréquence des tarés homozygotes dans une population peut varier considérablement d'une région à l'autre en fonction du coefficient de consanguinité. FREIRE-MALTA (1956) a étudié ce problème pour le Brésil et estime que, sous l'influence d'un coefficient d'endogamie de 0,01, l'on peut trouver des fréquences phénotypiques supérieures de 90 0/0 à ce que l'on devrait trouver dans une population sans endogamie.

2) L'équilibre génétique peut résulter de ce que des mutations viennent continuellement apporter de nouveaux gènes à la population qui tend à éliminer les phénotypes défavorables par le jeu de la sélection naturelle. Mais il se peut aussi qu'un gène nettement nocif à l'état homozygote soit, au contraire, avantageux pour les hétérozygotes qui, présentant un phénotype normal, échappent à l'observation. La sélection, dans ce cas, favorisera ces derniers et le gène conservera une certaine fréquence dans la population. L'estimation indirecte du taux de mutation pourra, de ce fait, donner une valeur trop élevée.

3) Le taux de mutation calculé sera sous-estimé, par contre, si l'hétérozygote subit un désavantage sélectif même faible.

3. **Gène lié au sexe.** — Pour ceux-ci, il faut tenir compte, dans l'estimation de la mutabilité, que chaque ♀ a 2 X alors que les ♂ n'en ont qu'un seul. La plupart des tares dues à de tels gènes se ren-

contrent d'ailleurs chez les hommes. Dans le cas d'une mutation dominante, exceptionnellement rencontrée, on écrit :

$$m = (1 - f)q$$

q = fréquence du gène à l'état homozygote ou hétérozygote :

$$\frac{\text{Tarés } \sigma + \text{tarés } \varnothing}{\text{Total des } \sigma + 2 \times \text{total } \varnothing}$$

et dans le cas de récessif lié au sexe, également si rare que l'on puisse négliger les homozygotes :

$$m = \frac{1}{3} (1 - f)X$$

X = fréquence des tarés.

La fréquence $\frac{1}{3}$ indique que pour 1 gène qui se manifeste chez le σ , il y en a 2 chez les $\varnothing$ hétérozygotes.

La liaison au sexe est démontrée par l'étude des pedigrees et par l'apparition exclusive dans un sexe; cette méthode risque, parfois, d'introduire par erreur certains cas autosomiques limités à 1 sexe.

En dépit de toutes les difficultés rencontrées dans l'estimation du taux de mutation, PENROSE (1956), a rassemblé les données concernant un certain nombre de gènes :

I. — Dominants autosomiques.

Trait	Taux mut./million loci/ Génération	Sources
Epiloia	8 Engl.	GUNTHER and PENROSE, 1935.
Chondrodystrophie. . .	45 Denm.	MÖRSCH, 1941.
Chondrodystrophie. . .	70 Swed.	BÖÖK, 1952.
Aniridia	5 Denm.	MOLLENBACH, 1947.
Microphthalmos without mental defect	5 Swed.	SJÖGREN and LARSSON, 1949.
Rétinoblastome. . . .	15 Engl.	PHILIP and SORSBY, 1947.
Rétinoblastome. . . .	23 U. S. A.	NEEL and FALLS, 1951.
Rétinoblastome. . . .	4 Germ.	VOGEL, 1954.
Partial albinism and deaf- ness	4 Holl.	WAARDENBURG, 1951.

II. — *Liés au sexe.*

Trait	Taux mut./million loci/ Génération	Sources
Hæmophilia.	20 Engl.	HALDANE, 1935.
Hæmophilia.	32 Engl.	HALDANE, 1935.
Hæmophilia.	27 Swit. and Denm.	VOGEL, 1955.
Pseudohypertrophic mus- cular dystrophy. . . .	95 U. S. A.	STEPHENS and DYDER, 1951.
Pseudohyper. musc. dys- trophy.	45 N. Ire.	STEVENSON, 1955.
Pseudohyper. musc. dys- trophy	43 Engl.	WALTON, 1955.

III. — *Récessifs autosomiques.*

Juvenile amaurotic idiocy.	38 Swed.	HALDANE, 1935.
Albinism	28 Japan	NEEL and al., 1949.
Ichthyosis congenita . . .	11 Japan	NEEL and al., 1949.
Total colour blindness. . .	28 Japan	NEEL and al., 1949.
Infantile amaurotic idiocy.	11 Japan	NEEL and al., 1949.
Amyotonia congenita . . .	20 Swed.	Böök, 1952.
Epidermolysis bullosa. . .	50 Swed.	Böök, 1952.
Cystic fibrosis of pancreas.	700 U. S. A.	GOODMAN and al., 1952.
Sickle cell anæmia	10.000 U. S. A.	NEEL, 1951.
Thalassæmia	400 U. S. A.	NEEL, 1951.
Spastic diplegia.	2.000 Swed.	Böök, 1953.
Microcephaly	49 Japan	KOMAI and al., 1955.
Phenylketonuria	25 Engl.	PENROSE, 1950.
Scizophrenia	500 Engl.	PENROSE, 1950.

(Tiré de I^{er} Congrès Intern. de Génétique humaine).

Nous avons vu toutes les sources d'erreurs qui peuvent fausser, en plus ou en moins, ces résultats. NEEL, se basant sur l'observation des gènes mutants à 16 loci différents, estime que la fréquence moyenne des mutations pour ces loci est de : 3×10^{-5} , ce qui reviendrait à dire que 48 cellules sur 100 peuvent contenir une mutation intéressant au moins 1 de ces loci. Il convient, à ce propos, d'insister sur le fait que notre connaissance actuelle du taux de mutation est très limitée. Une chose demeure certaine : si, actuellement, par exemple, on estime que 8 achondroplases sur 10 sont le résultat d'une mutation, 2 étant le fait d'une transmission héréditaire, on peut penser que si la mutabilité doublait, on observerait, non plus 10 achondroplases mais 18, dont 16 seraient le résultat d'une mutation nouvelle.

B. — Mutations induites

1. **Lignée germinale.** — Les études expérimentales montrent, comme nous l'avons vu, que les radiations ionisantes entraînent un certain nombre de mutations pouvant se manifester par une modification du phénotype, observable chez l'individu qui en est porteur, ou par un effet léthal entraînant une diminution dans le nombre de ses descendants. Plusieurs auteurs ont comparé la descendance de parents irradiés, à des doses différentes.

Ils ont recherché les tares directement observables, liées à des gènes dominants :

— Les modifications du poids et de la taille (supposant que des mutations induites peuvent agir sur le métabolisme général et influencer sur le poids de naissance et le taux de croissance).

— Les fausses couches.

— Les mort-nés.

— Les grosses malformations.

La structure chromosomique du sexe permet de penser que l'étude des gènes léthaux est particulièrement indiquée au niveau du chromosome X.

En effet, dans la descendance d'une femme irradiée, qui possède 2 X, les mutations léthales dominantes ne peuvent avoir d'effet sur la répartition des sexes, puisque chacun de ses chromosomes X peut être transmis indifféremment à une fille ou à un garçon. On ne peut attendre, dans ce cas, qu'une diminution de la fertilité, chose presque impossible à mesurer chez l'homme.

Par contre, une mutation léthale récessive de l'X maternel n'a aucun effet observable chez les filles, hétérozygotes pour ce gène, alors que les garçons, ne possédant que le seul chromosome de leur mère, ne pourront se développer. Il est donc permis de penser que, dans ce cas, le déficit des mâles donne une idée de la fréquence de telles mutations.

Inversement, dans la descendance des hommes, seuls les gènes léthaux dominants peuvent modifier la *sex ratio* : les filles seront moins nombreuses.

*
* *

Actuellement, les travaux ayant trait à la descendance de parents irradiés sont peu nombreux et nous allons les passer rapidement en revue.

1) REVUE GÉNÉRALE DES TRAVAUX DÉJÀ PUBLIÉS

En 1929, MURPHY et GOLDSTEIN ont publié une statistique concernant des enfants dont la mère avait été traitée par rayons X ou radium sur la région pelvienne, avant la conception. Sur les 417 grossesses, ils trouvèrent 22 cas de « mauvaise santé » non expliqués parmi lesquels 7 grosses malformations :

- 1 anencéphalique mort-né,
- 1 mongolisme hydrocéphalique,
- 1 idiotie microcéphalique,
- 1 malformation de la tête,
- 2 malformations cardiaques,
- 1 malformation de la trachée.

Malheureusement, ce travail ne donne ni renseignement sur la famille, ni échantillon témoin permettant une comparaison.

Crow (1955) a étudié la fréquence des fausses couches et des mort-nés parmi les enfants de 654 radiologues, d'une part et parmi ceux de 530 médecins praticiens, d'autre part. Il n'a trouvé aucune différence entre les deux échantillons :

	Radiologues	Médecins praticiens
Grossesses	1.653	1.348
Morts fœtales . . .	274	215
Nés vivants	1.379	1.133
Enfants décédés . .	23	19

L'auteur n'a pas recherché les malformations, ni indiqué le rapport des sexes.

MACHT et LAWRENCE (1955) ont comparé la descendance de 3.751 radiologues américains, hommes et femmes, à celle de 3.858 médecins de spécialités différentes. Ils ont envoyé à chacun le même questionnaire concernant :

— Leur activité professionnelle : les différents appareils utilisés et les techniques pratiquées depuis leur installation.

— L'activité de leurs parents et de leur conjoint, dans le cas où ceux-ci auraient été eux-mêmes exposés.

— Le nombre de leurs enfants par rang d'âge, leur sexe, leur état

de santé, la description des malformations le cas échéant, la date et la cause présumée des fausses couches et des avortements.

— Les anomalies et les tares de leur famille.

Ils ont trouvé :

	Nombre total d'enfants	Jumeaux	Mort-nés	Malformés	Normaux
Nés de radio. . . .	5.461	140	766	328	4.392
Nés de témoins. . .	4.484	94	548	216	3.730

Par ces données, MACHT et LAWRENCE ont constaté, chez les descendants d'irradiés :

1) Une augmentation non significative de la gémellité et de la mortinatalité.

2) Une augmentation significative des malformations : 5,99 0/0 contre 4,84 0/0 ; les anomalies du cœur et des vaisseaux étant plus fréquentes parmi les malformés issus d'irradiés que chez ceux issus de témoins.

3) Une augmentation pour tous les enfants de la fréquence des jumeaux (non significative) et des mort-nés (significative) en fonction du rang de naissance.

Malheureusement, ces auteurs ont compté parmi les malformations un certain nombre de syndromes dont la transmission génique est discutable. Par ailleurs, ils ont accepté le diagnostic proposé par les parents eux-mêmes.

NEEL, SCHULL et coll. ont étudié systématiquement toutes les naissances ayant eu lieu à Hiroshima et à Nagasaki depuis les bombardements atomiques de 1945. Ils estiment que 95 0/0 des grossesses ont été suivies grâce aux tickets de suralimentation distribués aux femmes enceintes. Les parents ont été classés en 5 groupes en fonction de la distance à laquelle ils se trouvaient du lieu de l'explosion et des symptômes qu'ils ont pu manifester : épilation, pétéchies, gingivite :

— Groupe 1 et 2 : sujets ayant reçu quelques roentgens seulement et ne présentant pas de symptômes cliniquement décelables.

— Groupe 5 : sujets ayant reçu de 200 à 600 r, présentant des symptômes cliniques.

— Groupes 3 et 4 : intermédiaire aux deux autres.

Les auteurs ont comparé les familles dont l'un des parents au moins

a été fortement irradié, à celles dont le père et la mère appartiennent aux groupes 1 et 2.

		Hiroshima		Nagasaki	
		Témoins	Irradiés	Témoins	Irradiés
) <i>Sex ratio</i>	mère (5) × père (1-2) . .	0,5194	0,5258	0,5190	0,4801
	mère (2) × père (5) . .	0,5194	0,5187	0,5190	0,5661
2) Malformés : au moins 1 parent (5) .		0,0115 0,0107	0,0081 0,0139	0,0096 0,0101	0,0132 0,0134
3) Mort-nés : au moins 1 parent (5) .		0,0209 0,0202	0,0294 0,0246	0,0182 0,0148	0,0134 0,0272

Ils ont, en outre, étudié la variation du poids de naissance, le taux de mortalité durant les 9 premiers mois de la vie, la taille à 9 mois.

Il faut noter que dans l'analyse statistique, la fréquence des mort-nés ne s'établit que sur des enfants non malformés ; de même, le poids de naissance moyen n'intéresse que les enfants non malformés et nés vivants. Ce découpage des données est destiné à pallier l'interaction entre ces divers effets de l'irradiation : les malformés sont plus souvent mort-nés que les autres, par exemple, mais il réduit en même temps la quantité d'informations.

L'analyse de ces données suggère un léger effet sur la *sex ratio* qui s'élève, dans les descendants de Nagasaki, lorsque le père est irradié, et diminue quand c'est la mère : l'effet sur la fréquence des malformations n'est pas significatif : le poids de naissance semble plus élevé chez les enfants de parents irradiés et l'irradiation maternelle semble avoir un effet sur la fréquence des mort-nés.

Les mêmes auteurs (NEEL et SCHULL, 1956), lors du premier Congrès International de Génétique, ont présenté les résultats d'une statistique portant sur les mêmes sujets mais enrichie de toutes les naissances survenues dans ces familles depuis 1953. Les déviations de la *sex ratio* ne sont plus significatives dans ce nouvel échantillon. Il se peut, comme l'a montré LEJEUNE (1956), que ce fait soit lié à un phénomène de dilution : le nombre moyen de léthaux induits sur le chromosome X étant théoriquement lié linéairement à la dose, il est permis de penser qu'il existe une corrélation entre la fertilité réelle des parents après irradiation, et la déviation de la *sex ratio*. Plus le nombre de léthaux induits sera grand, moins le nombre d'enfants sera élevé et plus les modifications de la répartition des sexes seront sensibles. Les enfants nés à Nagasaki depuis 1953 sont

probablement issus de parents relativement peu atteints, doués d'une fertilité pouvant être considérée comme normale et par conséquent chez qui l'on est en droit d'attendre une *sex ratio* normale.

Une autre méthode, indirecte, celle-là, a été proposée par PENROSE.

Il s'agit d'étudier avec soin les antécédents personnels des parents et, dans certains cas, des grands-parents, des sujets que l'on soupçonne être porteurs de mutation.

En effet, plus les parents sont âgés, plus ils ont de chances d'avoir été soumis à des influences mutagènes ; il est évident, par ailleurs, que la dose de radiations ambiantes reçues à 40 ans est le double de celle reçue à 20 ans.

PENROSE (1956), rassemblant les données de plusieurs pays, a comparé l'âge moyen des parents d'enfants porteurs de certaines malformations attribuées à une mutation, à l'âge moyen de tous les parents des mêmes régions.

Maladie	Sources	Moyenne témoins	Nombre de cas	Excès par rapport à l'âge des témoins (année)	
				Age moyen père	Age moyen mère
Chondrodys- trophie	MÖRCH (42). KROOT (52). GREBE (55).	D E G	97 16 63 } 176	+ 5,4 + 6,8 + 4,3 } + 5,1	+ 3,5 + 5,7 + 3,1 } + 3,6
Acrocépha- losyndactylie	GREBE (44).	G	7	+ 5,5	+ 3,5
Epiloïa	GUNTHER, PEN- ROSE (35). BORBERG (51).	E D	12 21	+ 0,8 + 0,4 } + 0,5	+ 0,3 + 0,5 } + 0,4
Neuro- fibromatose	BORBERG (51).	D	49	+ 0,9	+ 0,8
Rétino- blastome	NEEL et FALLS (54)	M	64	+ 0,5	+ 0,7
Mongolisme	SCHULZ (31). OSTER (53). PENROSE (55).	G D E	80 369 215 } 664	+ 5,3 + 5,3 + 6,8 } + 5,8	+ 7,7 + 6,5 + 7,4 } + 6,9

E = Angleterre ; père = 30,9 ; mère = 28,6.
D = Danemark ; » = 33,3 ; » = 28,6.
G = Allemagne ; » = 32,6 ; » = 28,9.
M = Michigan ; » = 30,5 ; » = 26,4.

On voit une augmentation marquée, par rapport à la moyenne, de l'âge du père dans les cas de chondrodystrophie et d'acrocéphalosyndactylie et une, plus nette encore, de l'âge de la mère dans le mongolisme. Par contre on ne peut rien dire pour l'épiloïa, la neurofibromatose et le rétinoblastome.

2) CONTRIBUTION PERSONNELLE

Le Professeur R. TURPIN, le Docteur J. LEJEUNE et moi-même, avons entrepris en 1955 une enquête sur la descendance de malades traités par radiothérapie pelvienne dans tous les hôpitaux de la région parisienne. Le gros avantage d'un tel matériel vient du fait que l'on peut obtenir, dans les hôpitaux, outre les renseignements concernant l'état civil du malade, le motif exact du traitement, ses doses et son mode d'application.

Notre étude a été essentiellement centrée sur l'évolution de la *sex ratio* avant et après traitement. Bien entendu les informations concernant les avortements, les mort-nés, les jumeaux et les malformations congénitales ont été relevées. Nous avons même noté un léger accroissement de ces phénomènes après traitement. Mais, en raison de leur petit nombre, de leur déterminisme génétique souvent mal connu, et de l'influence sur leur apparition de l'âge maternel, nous n'avons pu les considérer comme probants. D'ailleurs, le premier temps de l'enquête ayant été réalisé par questionnaire, il persiste un doute sur le diagnostic des anomalies signalées, que seul l'examen systématique de toutes les familles recensées (deuxième temps actuellement en cours) permettra de lever.

I. — PRÉSENTATION DE L'ENQUÊTE. — A. *Sélection des malades.* —

Dans le but de recueillir le plus grand nombre possible de cas apportant une information, les fichiers de tous les services de radiothérapie des hôpitaux parisiens et de la région parisienne ont été examinés. Au total sur les 238.800 dossiers complets recensés dans 20 hôpitaux différents, on a dénombré 4.428 cas d'irradiation pelvienne. Ces irradiations étaient justifiées par des affections variées mais non cancéreuses, chez des adultes jeunes (femmes de moins de 35 ans et hommes de moins de 40 ans). Cette limite d'âge a été fixée dans le but de sélectionner des individus physiologiquement aptes à la procréation au moment du traitement. Tous les traitements relevés ont été effectués avant le mois de décembre 1952, les années recensées remon-

tant jusqu'à 1940 pour la plupart des hôpitaux, jusqu'à 1930 et même 1927 pour certains.

Dans tous les cas retenus la dose de roentgens appliquée, la qualité du rayonnement, le champ d'irradiation, les dates de début et de fin de traitement et l'affection motivant ce dernier étaient spécifiés.

Nous noterons que sur ces 4.428 cas, 3.579 se rapportaient à des hommes, alors que l'on ne comptait que 849 femmes. Ceci tient sans doute à la fréquence plus ou moins grande des indications de la radiothérapie pelvienne suivant le sexe, mais peut-être aussi à la réserve des radiologistes à l'égard d'une thérapeutique dont les effets peuvent se traduire rapidement par l'aménorrhée.

Dans le premier temps de cette enquête, un questionnaire permettant d'établir la descendance de l'individu a donc été envoyé à chacun des 4.428 sujets sélectionnés et des rappels plusieurs fois répétés ont été adressés aux personnes qui n'avaient pas répondu à la première lettre.

Avant d'aborder l'étude des résultats enregistrés, il est important de signaler que les doses de roentgens qui seront mentionnées représentent toujours la quantité d'énergie ionisante délivrée à la peau de l'individu. En aucun cas, nous n'avons fait le calcul de la fraction du rayonnement ayant pu atteindre directement ou indirectement les gonades. Ce calcul est, en effet, pratiquement impossible, ou ses résultats sont tout au moins entachés d'une très grande incertitude, en raison des précisions relativement minimales que nous possédons sur la direction exacte du faisceau, aussi bien que sur les caractéristiques corporelles du sujet.

B. Dénombrement de la descendance des hommes irradiés. — Sur les 3.579 questionnaires envoyés, 1.334 (soit 37,3 0/0) correctement remplis et utilisables pour notre propos, nous ont été retournés.

Ces 1.334 réponses concernent évidemment des sujets traités pour des raisons et dans des conditions différentes. Nous avons été amenés, en conséquence, à les répartir en 3 catégories :

a) 368 sujets irradiés sur la région lombaire haute ou sur les cuisses : pour la plupart (320) ces sujets atteints de névralgie sciatique ont été irradiés sur la région lombaire haute ; les autres, 48, ont été irradiés sur la cuisse pour des motifs variés. Ce groupe est donc exclu de la présente enquête.

b) 180 sujets irradiés sur la région pelvienne, mais dont les gonades ont dû être, en principe, protégées contre les radiations. Ces 180 sujets comprennent :

— 109 rhumatismes ou arthroses coxo-fémorales ;

— 64 adénopathies inguinales (Nicolas-Favre surtout, ces sujets étant d'ailleurs presque tous stériles après traitement) ;

— 7 irradiations sur la région pubienne et sus-pubienne (dermatoses).

Parmi ces 180 sujets probablement protégés, donc ayant reçu un taux faible de röntgens, on trouve 66 sujets ayant eu avant traitement :

Nés vivants		Avortements	Mort-nés		Jumeaux	Tarés
♂ 62	♀ 50	12	♂ 3	♀ 0	0	2

et 52 sujets ayant eu après traitement :

Nés vivants		Avortements	Mort-nés		Jumeaux	Tarés
♂ 42	♀ 54	13	♂ 4	♀ 1	0	0

soit, avant traitement, une *sex ratio* de $0,554 \pm 0,050$ et de $0,437 \pm 0,051$ après traitement. Cette *sex ratio* post-radiothérapique assez particulière rend délicate l'élimination de cet échantillon du reste de la statistique. Nous noterons, à ce propos, que d'après nos premières constatations, il n'est pas exclu qu'une irradiation très faible des gonades entraîne chez l'homme une diminution de la *sex ratio*. L'étude de cette possibilité est actuellement en cours.

Cependant, comme ces fluctuations ne dépassent pas ce que l'on pourrait attendre du simple hasard, l'exclusion de ces données motivée par les modalités mêmes de l'irradiation, paraît légitime.

c) 786 sujets irradiés sur la région pelvienne et dont les gonades n'ont pu être protégées des radiations :

— 1.517 sujets tous traités par radiothérapie postérieure centrée sur l'interligne lombo-sacré et les deux premières pièces sacrées pour névralgie sciatique d'une part ;

— 2.269 sujets traités pour des motifs variés, soit par voie postérieure sur la région lombo-sacrée, soit par voie antérieure directement sur la région ano-génitale.

Comme ces deux échantillons ne peuvent être considérés comme rigoureusement comparables, nous les détaillerons séparément.

RÉPARTITION DES 786 CAS D'IRRADIATION NON PROTÉGÉS

	Motifs divers		Sciatiques	
		Age de la conj au moment du traitement		Age de la conj. au moment du traitement
Célibataires	38		52	
Mariés sans enfants	41	29,5	79	28,6
Ayant eu enfants seulement avant.	95	31,6	192	32,6
Ayant eu enfants seulement après.	53	23,5	102	25,0
Enfants avant et après.	42	28,6	92	28,3
	269		517	

C. *Dénombrement de la descendance des femmes irradiées.* — Sur les 849 femmes sollicitées, 284 soit 33,5 0/0, nous ont fourni des réponses utilisables.

Ces 284 observations se décomposent ainsi :

— 20 irradiation du périnée (dermatoses, prurit vulvaire, hémor-
roïdes),

— 58 névralgie sciatique,

— 20 douleurs sacrées,

— 14 arthrite sacro-iliaque,

— 54 lésions coxo-fémorales,

— 9 adénopathies inguinales,

— 17 troubles ovariens,

— 18 région sus-pubienne,

— 2 *spina-bifida* lombaire,

— 43 région lombaire,

— et 29 motifs variés,

et se distribuent de la façon suivante :

		Age moyen au moment du traitement
Célibataires	44	
Mariées sans enfant.	34	28,2
Ayant eu enfants seulement avant . .	109	31,8
Ayant eu enfant seulement après. . .	52	35,2
Ayant eu enfant avant et après . . .	45	35,2

On trouvera dans le tableau ci-dessous la descendance, avant et après traitement, des individus recensés :

		Total		Mort-nés		Avor- tement	Tarés		Jumeaux		
		♂	♀	♂	♀		♂	♀	♂♂	♂♀	♀♀
Avant traitement	Hommes (137), motifs divers.	116	115	0	0	17	1	1	0	0	0
	Hommes (284), sciatique . .	242	223	4	3	29	3	3	3	0	3
	Femmes (154). Total	130	106	2	3	18	1	0	0	1	2
Après traitement	Hommes (95), motifs divers (1.461 r) . .	68	62	2	2	20	2	2	3	0	1
	Hommes (194), sciatique (1.295 r) . .	157	118	3	1	27	2	3	1	1	2
	Femmes (97). Total (1.360 r).	63	73	6	1	26	1	4	1 (triplet ♂)	1	0

II. — ÉTUDE DE LA « SEX RATIO ». — I. Sex ratio de la descendance des hommes irradiés. — Pour les raisons qui viennent d'être exposées cette étude a été effectuée sur un échantillon de 786 sujets traités pour sciatique ou autres motifs, sans protection des gonades.

a) Les 92 individus (névralgie sciatique) ayant eu des enfants avant et après traitement représentent évidemment un matériel de choix pour étudier la *sex ratio* avant et après le traitement. On trouve, en effet :

	♂	♀	Total	Sex ratio
Avant traitement	79	71	150	0,526 ± 0,042
Après traitement	66	53	119	0,555 ± 0,045

b) De même pour les 42 pères (motifs variés) ayant eu des enfants avant et après traitement on trouve :

	♂	♀	Total	Sex ratio
Avant traitement	30	37	67	0,448 ± 0,060
Après traitement	27	24	51	0,530 ± 0,071

En combinant les deux échantillons nous avons donc 144 pères ayant eu des enfants avant et après traitement :

	♂	♀	Total	Sex ratio
Avant traitement	109	108	217	0,502 ± 0,035
Après traitement	93	77	170	0,547 ± 0,038

La différence des *sex ratio* n'est pas significative mais se trouve être dans le sens attendu de l'augmentation.

c) Si nous combinons alors la descendance de tous les sujets ayant eu des enfants avant traitement, pour la comparer à celle de tous les sujets ayant eu des enfants après, nous arrivons au tableau suivant :

	♂	♀	Total	Sex ratio
Avant rayons X { Sciatique (284)	242	223	465	0,520 ± 0,024
Tous motifs (137)	116	115	231	0,502 ± 0,034
Après rayons X { Sciatique (194 pères ayant eu en moyenne 1.295 r).	157	118	275	0,571 ± 0,030
Tous motifs (95 ayant eu en moyenne 1.461 r).	68	62	130	0,523 ± 0,044

Soit, en combinant les deux échantillons, une *sex ratio* de 0,514 ± 0,019 sur 696 enfants nés avant traitement contre 0,555 ± 0,026 sur 405 enfants nés après.

Ces différences, quoique toujours orientées dans le sens d'une augmentation après traitement, ne sont pas non plus significatives.

d) Il est cependant intéressant d'examiner de quelle façon se produit cette augmentation en fonction de l'accroissement des fratries après traitement.

On a vu que dans l'hypothèse de la production de léthaux dominants, décelés seulement sur le chromosome X, la déviation devrait être d'autant plus importante que l'individu est plus proche de la stérilité. Cette étude en fonction du développement de la taille des fratries après traitement n'est évidemment qu'une première approche du phénomène puisque l'on ne peut tenir compte, ni de la stérilité physiologique due à l'âge des conjoints, ni de la réduction volontaire des naissances.

Ces restrictions une fois posées, on observe la répartition suivante :

diatement après le traitement. Autrement dit, ces données permettent de penser que si le déficit de filles est une réalité il doit se produire essentiellement sur des sujets issus de gamètes paternels irradiés au stade spermatogonial.

f) Un dernier découpage des données permet d'étudier les variations de la *sex ratio* en fonction de la dose reçue :

Sciatiques et motifs divers	♂	♀	Total	<i>Sex ratio</i>
Avant traitement :				
432 pères	358	338	696	0,514 ± 0,019
Après traitement :				
Descendance de pères ayant reçu moins de 1.000 r ($r = 721$)	85	76	161	0,528 ± 0,039
Descendance de pères ayant reçu plus de 1.000 r ($r = 1.730$)	140	104	244	0,574 ± 0,032

Les enseignements que l'on peut tirer de cette étude de la *sex ratio*, avant et après traitement dans la descendance d'hommes irradiés sur la région pelvienne, sont les suivants :

1) Les déviations observées, quoique non significatives, se font dans le sens d'une augmentation de la *sex ratio*, ceci en plein accord avec l'hypothèse génétique d'induction de léthaux dominants liés au sexe.

2) La *sex ratio* est d'autant plus augmentée que l'accroissement de la fratrie après traitement est plus petit et, d'autre part, que la quantité de rayonnement reçue est plus élevée.

3) Il n'existe aucun argument permettant de penser que cette déviation (si elle est réelle) soit due à une sensibilité particulière des spermatozoïdes, l'immense majorité des enfants recensés étant nés de gamètes irradiés au stade spermatogonial.

2. *Sex ratio de la descendance des femmes irradiées.* — La descendance des 45 mères ayant eu des enfants avant et après traitement se répartit ainsi :

	♂	♀	Total	<i>Sex ratio</i>
Avant	37	24	61	0,606 ± 0,07
Après	26	25	51	0,510 ± 0,07
Et la descendance de toutes les femmes :				
Avant (154 mères)	130	106	236	0,551 ± 0,034
Après (97 mères, $r = 1.360$)	63	73	136	0,463 ± 0,044

Le déficit observé de la *sex ratio* après traitement n'est pas statistiquement significatif, mais il se produit dans le sens attendu, le X^2 est de 2,74 soit $P = 0,10$. Ici également, quoique les chiffres soient bien faibles, il est possible d'étudier la répartition des sexes en fonction de la taille de la fratrie après le traitement :

Taille de la fratrie	1	2	3	4	5
♂	24	17	11	12	0
♀	24	30	12	7	0

Le déficit porte essentiellement sur les femmes qui n'ont eu que 2 enfants.

La répartition en fonction du temps est comparable à celle observée précédemment dans la descendance des hommes traités :

Années	0-1	2-3	4-5	6-7	8 et plus
♂	8	16	15	10	14
♀	12	15	14	14	18

Si l'on admet l'éventualité de mutations liées au chromosome X, il n'existe aucune raison de penser que l'effet génétique est plus marqué juste après le traitement que peu après. Cependant, ce découpage des données amenant à étudier des effectifs très restreints, aucune valeur statistique ne peut être accordée à ces résultats.

III. — DISCUSSION. — Il faut tout d'abord reconnaître que l'hétérogénéité des échantillons, tant des femmes que des hommes d'une part, que le petit nombre d'observations qui ont pu être recueillies d'autre part, diminuent considérablement la signification générale de la présente enquête.

Cependant comme une recherche de ce genre représente la seule possibilité actuelle d'évaluer directement les risques génétiques pour l'homme d'une irradiation des gonades, il est au moins permis d'essayer d'en tirer le maximum d'informations. Si nous considérons globalement les *sex ratio* de la descendance avant tout traitement des hommes traités par radiothérapie pelvienne, sans protection des gonades, et celle des femmes traitées par radiothérapie pelvienne, nous obtenons le tableau suivant :

	♂	♀	Total	<i>Sex ratio</i>
Hommes	358	338	696	0,514 ± 0,019
Femmes.	130	106	236	0,551 ± 0,034

Ces deux descendance d'hommes et de femmes avant traitement pouvant être considérées comme homogènes, il est alors possible de comparer leurs descendance après le traitement :

	♂	♀	Total	<i>Sex ratio</i>
Hommes sciatiques	157	118	275	0,571 ± 0,030
Total hommes.	225	180	405	0,555 ± 0,026
Femmes.	63	73	136	0,463 ± 0,044

La différence entre les *sex ratio* des enfants des femmes irradiées et celle des hommes traités pour sciatiques est significative : $\chi^2 = 4,24$ c'est-à-dire $P = 0,05 > P > 0,02$. Cependant la comparaison, femmes traitées contre total des hommes traités, n'atteint pas le seuil de 0,05 : $\chi^2 = 3,49$. Par contre, si nous sélectionnons la descendance des hommes ayant reçu plus de 1.000 r sur la région lombo-sacrée et la comparons à la descendance des femmes, la différence de la *sex ratio* après irradiation redevient significative, on a :

Pour les hommes : 140 ♂ contre 104 ♀.

Chez les femmes : 63 ♂ contre 73 ♀.

$$\chi^2 = 4,15 ; \quad 0,05 > P > 0,02.$$

Il ressort de ces comparaisons que d'après nos données il est extrêmement vraisemblable que la *sex ratio* soit augmentée dans la descendance des hommes et abaissée dans la descendance des femmes du fait de l'irradiation. Cependant cette conclusion ne peut être formelle car ces comparaisons ne nous mettent pas à l'abri d'éventuelles distorsions dues principalement à l'existence de fratries monosexuées, un peu plus fréquentes que ne le voudrait le seul hasard.

En limitant les chiffres au premier enfant né après traitement on obtient en effet :

		1 enfant né après traitement		Sex ratio
		♂	♀	
Pères {	Sciaticques	102	76	0,573 ± 0,03
	Motifs variés	39	42	0,482 ± 0,05
Mères		37	44	0,457 ± 0,05

La comparaison entre la descendance des femelles et celle des hommes traités pour sciatique donne $\chi^2 = 3,04$, c'est-à-dire $0,10 > P > 0,05$. Par contre si on utilise le total des hommes, le χ^2 s'abaisse à 1,49.

Cette diminution de la disparité des échantillons lorsque la comparaison est limitée au premier enfant, tient surtout au fait de fratries à masculinité élevée aux 2^e, 3^e et 4^e rangs de naissance dans l'échantillon de motifs variés.

En conclusion, les troubles de la *sex ratio* observés dans la descendance de femmes et d'hommes traités par radiothérapie pelvienne sont en bon accord avec l'hypothèse de l'induction de mutations dominantes léthales liées au chromosome X, dans la descendance des hommes, et de l'induction de mutations récessives léthales liées au sexe dans la descendance des femmes soumises au même traitement.

Étant données les incertitudes relatives de notre échantillonnage et la petitesse des chiffres absolus, les faits rapportés ne peuvent constituer une preuve formelle de la production de mutations chez l'homme par énergie ionisante mais cette dernière hypothèse peut être considérée comme la seule explication « probable » des particularités observées.

2. Mutations somatiques. — Dans ce cas, les mutations intéressent seulement l'individu qui a reçu l'irradiation et non plus sa descendance.

Les mutations léthales induites par les rayons entraînent la mort cellulaire : ce mécanisme est la base du traitement radiothérapique des tumeurs. Si l'organisme peut supporter une certaine dose de rayons sans dommage apparent (sans diminution, par exemple, de globules rouges) ce n'est pas parce que les gènes des cellules somatiques possèdent une sensibilité moindre, mais c'est parce que l'organisme peut récupérer. Au-delà d'un certain seuil, cependant, l'effet léthal se traduit par une anémie ou une leucopénie qui peuvent être irréparables.

Mais ce sont, sans conteste, les mutations somatiques sélectivement « favorables » qui sont les plus dangereuses pour l'individu.

En effet, une mutation conférant un taux de reproduction très supérieur à la normale aboutit cliniquement à une néoplasie : c'est le cas du cancer des poumons des mineurs des mines d'uranium, du cancer des radiologues, du cancer de la glande thyroïde chez les enfants traités par radiothérapie du thymus.

Plusieurs travaux ont été consacrés à l'étude des leucémies :

MOLONEY et KASTENBAUM (1955) ont montré une relation entre la fréquence des leucémies chez les survivants des bombardements d'Hiroshima et la distance à laquelle les malades se trouvaient du centre de l'explosion, donc avec la dose reçue :

Distance kilomètres	Populations		Leucémies cas		Leucémies o/o	
	très peu atteintes	peu atteintes				
	1	2	1	2	1	2
0-1	750	450	14	1	1/53	1/450
1-1,5	2.250	8.250	15	9	1/150	1/917
1,5-2	1.750	16.950	3	2	1/583	1/8.475
2-2,5	950	16.250	1	1	1/950	1/16.250
2,5	850	49.650	0	4		1/12.412
	6.550	91.550	33	17	1/198	1/5.390

OSBORN et SMITH (1956) ont trouvé que la fréquence des leucémies est multipliée par un facteur de l'ordre de 6 chez les sujets traités par rayons X pour spondylarthrose.

Un travail a été fait sur le même problème dans tous les hôpitaux d'Angleterre, du Pays de Galles et d'Écosse. COURT BROWN et DOLL (1956) ont étudié 13.352 malades traités entre 1935 et 1954 : la dose-gonade moyenne, aussi bien pour les hommes que pour les femmes, serait de 45 r. Les auteurs ont constaté un accroissement significatif de la mortalité par leucémie chez les personnes soumises à un tel traitement ainsi qu'une relation entre la fréquence annuelle des leucémies et la quantité de radiations reçues par la moelle osseuse.

Il n'y aurait pas de seuil dans cet effet sur toute la gamme des doses reçues : la réponse est simplement proportionnelle à la dose. D'après les données de ces auteurs, on peut estimer que 30 r seraient capables de doubler la probabilité d'être atteint de leucémie.

D'autres études ont porté sur les dangers de l'irradiation du fœtus

in utero : dans leur enquête, MURPHY et GOLDSTEIN (1929) ont trouvé 106 grossesses irradiées après conception. Parmi celles-ci, 74 ont été menées à terme :

- 5 enfants sont morts en bas âge,
- 8 se sont mal développés,
- 25 étaient porteurs de grosses malformations dont 17 micro-céphalies et 2 hydrocéphalies.

Le Public Health Department d'Angleterre a entrepris une étude sur les enfants morts de leucémie et de tumeurs malignes au cours des années 1953-1955. STEWART, WEBB, GILLES et HEWITT (1956) ont publié les résultats partiels de leurs recherches. En étudiant le passé des 269 enfants leucémiques et des 278 porteurs de tumeurs, ils ont trouvé 85 cas d'irradiation du fœtus *in utero* pour raison diagnostique.

Dans l'échantillon témoin de 547 enfants normaux, ils n'ont relevé que 45 cas d'irradiation maternelle pour pelvimétrie obstétricale : la différence est significative.

Parmi les tumeurs malignes, les auteurs ont remarqué un fort pourcentage de localisations rénales et surrénales. Ils estiment que, dans ces cas, la dose reçue par les gonades du fœtus s'élève à 2,5 r environ.

Au terme de cette revue des connaissances actuelles sur les mutations radio-induites chez l'homme, il n'est pas inutile d'insister sur la nécessité de nouvelles recherches.

L'étude de la descendance de sujets fortement irradiés devrait se poursuivre dans tous les pays civilisés, dans lesquels une investigation identique à l'enquête française pourrait être menée à bien.

Par ailleurs, le danger des mutations somatiques ne doit pas être sous-estimé et les recherches sur les leucémies et les néoplasies (cancer du poumon entre autres) présentent un véritable caractère d'urgence.

Enfin, les cultures de tissus offrent, peut-être, une nouvelle possibilité d'études. Actuellement une difficulté de principe demeure : la cellule en culture tissulaire est un organisme à vie autonome, alors que la cellule ancestrale fait partie d'un organisme et sa croissance, sa division et sa différenciation sont soumises aux systèmes régulateurs de l'organisme tout entier, toutes ces contraintes disparaissant *in vitro*. Il est possible, cependant, que certaines techniques permettent de pallier cette difficulté.

RÉFÉRENCES

- COURT BROWN (W. M.) and DOLL (R.) (1956). — The hazards to man of nuclear and allied radiations. In : Her Majesty's Stationery Office, London.
- CROW (J. F.) (1955). — A comparison of fetal and infant death in the progeny of radiologists and pathologists. In : *Am. J. of Röntg. and Radiumtherapie*, **73**, 467-471.
- FREIRE-MAIA (N.) (1956). — Effets du degré d'endogamie des populations sur la fréquence des caractères héréditaires dus à des mutations récessives induites. In : Organisation mondiale de la Santé, Copenhague, 1956.
- MACHT (S. H.) and LAWRENCE (P. S.) (1955). — National survey of congenital malformations resulting from exposure to Röntgen radiation. In : *Am. J. Röntg. and Radiumtherapie*, **73**, 442-466.
- MOLONEY (W. C.) and KASTENBAUM (1955). — Atomic bomb Casualty Commission Hiroshima. In : *Science*, **121**, 308-309.
- MÖRCH (E. T.) (1941). — Chondrodystrophie dwarfs in Denmark. In : *Opera ex domo logiæ hereditariæ humanæ Universitatis Hafniensis*, vol. 3.
- MURPHY (D. P.) and GOLDSTEIN (L.) (1929). — Etiology of the ill. Health of children born after maternal pelvic irradiation. In : *Am. J. Röntg.*, **22**, 207.
- NEEL (J. V.) and SCHULL (W. J.). — Human Heredity. The University of Chicago Press, p. 145.
- NEEL (J. V.), SCHULL (W. J.), McDONALD (D. J.), MORTON (N. E.), KODANI (M.), TAKESHIMA (K.), ANDERSON (R. C.), WOOD (J.), BREWER (R.), WRIGHT (S.), YAMAZAKI (J.), SUZUKI (M.) and KITAMURA S. 1953. — Effects of exposure to Atomic bombs on pregnancy. Termination in Hiro-hima and Nagasaki preliminary report. In : *Science*, **118**, 537-541.
- OSBORN S. B. and SMITH E. E. 1956. — In : *Lancet*, **1**, 949.
- PENROSE L. S. 1956. — Les mutations chez l'homme. In : *Acta Genet.*, **6**, 169-182.
- STEWART (J.), WEBB (D.), GILLES (D.) and HEWITT (D.) (1956). — Malignant disease in childhood and diagnostic irradiation in utero. In : *The Lancet*, sept. 1956, 447.
- TURPIN (R.), LEJEUNE (J.) et RETHORÉ (M.-O.) (1956). — Étude de la descendance des sujets traités par radiothérapie pelvienne. In : *Acta Genet.*, **6**, 204-216.

CHAPITRE IV

LES EFFETS POSSIBLES D'UN DOUBLEMENT DE LA FRÉQUENCE DES MUTATIONS

Au terme de ce travail, nous pouvons ainsi résumer brièvement les données du problème :

D'une part, les radiations ionisantes ont la propriété d'induire des mutations, aussi bien chez l'homme que dans les différentes espèces animales. Il n'existe pas de seuil à cet effet : toute dose reçue, si minime soit-elle, s'accumule à celles reçues antérieurement. La nature des mutations est totalement imprévisible. Seule la fréquence peut être connue : elle varie linéairement avec la dose.

D'autre part, les sources d'ionisation se multiplient et la dose-gonade de l'homme augmente. Dans certains pays au moins, l'irradiation de la population du fait des sources artificielles et principalement de la médecine, peut déjà égaler celle qui est due au fond naturel des radiations.

Devant ces faits, nous devons tenter d'estimer les effets possibles, sur la population, de l'augmentation de la fréquence des mutations.

Il nous faut, d'abord, connaître le rôle des mutations dans les populations mendéliennes, rôle dépendant essentiellement de la structure génétique de ces populations. Deux conceptions s'opposent, sans toutefois s'exclure :

1) Les individus homozygotes sont les mieux adaptés. La sélection naturelle les favorise et la population tend vers l'état homoallélique. Dans ce cas, toutes les mutations sont nuisibles et leur formation constante empêche la population d'atteindre son degré d'aptitude idéale. Dans les conditions d'équilibre, l'effet nuisible des mutations est fonction du taux de leur apparition et non du dommage causé aux individus porteurs.

2) Les individus les plus aptes sont hétérozygotes, même dans des conditions de milieu constant. Une population idéale se composerait d'individus phénotypiquement aussi semblables que la sélection naturelle le permettrait, mais de génotypes très divers. Le coefficient sélectif de tout gène serait fonction de la situation génétique de la population. Les fréquences géniques dépendraient avant tout de la sélection et secondairement du taux de mutation.

Ces deux conceptions ne s'excluent pas : il se peut que la première soit exacte pour certains loci, tandis que la seconde le serait pour d'autres. Il est, par ailleurs, tout à fait probable que la structure génétique d'une population varie en fonction de l'espèce, du lieu et du temps, tout en présentant une certaine stabilité de façon que toutes les variations fortuites soient, en général, compensées par l'intervention d'une force de rappel dirigée vers l'état moyen.

Dans les conditions normales, tous les individus d'une population n'ont pas un génotype uniforme. Cette variabilité héréditaire ou « fluctuation génétique » constitue un élément permanent de la population tout comme ses caractères stables, et lui confère une véritable unité.

La « fluctuation génétique » est faite de nombreux éléments : la destinée d'une nouveauté génique au sein d'une population dépend de plusieurs facteurs mais essentiellement :

- de la fréquence avec laquelle une mutation donnée apparaît dans les gamètes ;
- de sa valeur sélective.

Si elle se produit avec une fréquence appréciable, le gène fait partie de la fluctuation. Une augmentation du taux de mutations ne posera pas de problèmes spéciaux : la sélection naturelle élimine constamment de tels gènes qui réapparaissent continuellement par mutation.

Si, au contraire, il s'agit d'un gène rare, la probabilité de sa disparition rapide ou de son installation définitive dans la population dépend des qualités qu'il confère à l'individu hétérozygote qui en est porteur :

Si celui-ci est avantagé par rapport aux autres, le nombre de porteurs ira en augmentant de génération en génération et le caractère nouveau fera bientôt partie du patrimoine héréditaire de la population.

Il faut rappeler, à ce sujet, qu'un tel avantage conféré à l'hétérozygote ne permet pas de prévoir sa valeur sélective à l'état homozy-

gote. Or, le jour où les hétérozygotes seront très nombreux, les chances d'apparition des homozygotes seront grandes.

Si, au contraire, l'hétérozygote est moins « apte » que les autres individus, sa descendance sera réduite et, après quelques générations, la mutation sera éliminée. Même si le taux augmente, les forces sélectives empêcheront l'installation d'un tel gène.

*
* *

En ce qui concerne l'homme, on ne sait pas, actuellement, quelle sorte de constitution génétique prédomine, ni combien d'allèles mutants ont une supériorité à l'état hétérozygote. On ne connaît avec quelque certitude que la maladie drépanocytaire qui confère aux hétérozygotes une certaine résistance au paludisme et peut-être la thalassémie. Encore, s'agit-il ici d'une réaction entre l'hôte et un parasite, et l'on ne peut guère en tirer d'arguments valables pour les autres caractères génétiques.

Cependant, la fréquence des allèles mutants dans les populations humaines permet de penser qu'ils donnent une certaine supériorité à l'état hétérozygote et qu'il s'établit un équilibre entre ces deux forces opposées : apparition à chaque génération de mutations responsables de tares et élimination des individus porteurs du gène par la sélection.

Si le taux de mutation vient à doubler, pour utiliser un ordre de grandeur souvent discuté, l'équilibre va se trouver rompu et la fréquence des gènes défavorables va augmenter progressivement à chaque génération pour atteindre un nouvel équilibre : à ce moment, le nombre de malades aura doublé dans la population.

1) DANS LE CAS D'UNE TARE MONOGÉNIQUE DOMINANTE, même si l'on ne connaît pas exactement le mécanisme génétique responsable, il est certain que l'on peut écrire le rapport

$$\frac{\text{Nombre de cas dus à une mutation nouvelle}}{\text{Nombre total des cas}}$$

qui permet de calculer l'effet d'une augmentation de la fréquence des mutations, quel que soit le nombre de loci mis en jeu. Nous avons vu, par exemple, que Mörsch a trouvé 8 achondroplases sur 10 issus de parents normaux et donc porteurs d'une mutation dominante nouvellement apparue. Si le taux de mutation vient à doubler, 16 achondroplases vont apparaître à la prochaine génération et l'on

recensera 18 cas : la fréquence de la tare aura presque doublé en 1 génération. Au bout de quelques siècles, un nouvel équilibre sera établi avec 20 nains dont 4 seront issus de parents tarés.

Ceci est vrai pour toutes les tares très graves dominantes autosomiques et pour celles qui sont liées au sexe, comme la myopathie et l'hémophilie.

Ce nouvel équilibre ne modifierait pas gravement la santé moyenne de la population. Les tares liées à de tels gènes sont rares en chiffres absolus ; le doublement de leur fréquence ne pourrait atteindre qu'une faible proportion de la population, mais lorsqu'on parle d'êtres humains, il est plus sage de compter en individus et décider de faire naître 100 achondroplases en France, l'an prochain, a tout de même une signification en soi, toute conception démographique mise à part.

D'autres mutations dominantes, à effet moins spectaculaire, pourraient, par ailleurs, handicaper un nombre d'individus de plus en plus grand : sensibilité hépatique, petites anomalies nerveuses ou biochimiques qui constituent le « fardeau génétique ». De tels individus ne sont pas l'objet de la sélection naturelle grâce aux progrès de la médecine et leur reproduction peut être considérée comme normale. Si leur nombre doublait, du fait de mutations nouvelles, la sélection n'établirait pas un nouvel équilibre et la qualité de nos descendants pourrait être nettement diminuée : on a remarqué, en Amérique, que la longévité des radiologues est moindre que celle des autres médecins : 60,5 ans contre 66,5. Ce raccourcissement de la vie est peut-être en rapport avec des mutations somatiques, mais RUSSEL (1956), qui a observé le même phénomène chez la souris, a montré de surcroît que les descendants de souris irradiées ont *eux aussi* une durée de vie diminuée. Ce fait expérimental est probablement de la plus haute importance pour le sujet qui nous occupe.

2) DANS LE CAS D'UN GÈNE RÉCESSIF, le problème se pose différemment. Les hétérozygotes, qui ne peuvent actuellement être observés, vont augmenter progressivement à chaque génération. La fréquence des malades variant comme le carré de la fréquence du gène, il faudra 10 ou 100 générations (selon l'intensité de la sélection) pour que le nombre des malades soit doublé.

3) L'ACCUMULATION DES MUTATIONS LÉTHALES OU SEMI-LÉTHALES pose le problème de l'extinction de la population. Si, par suite du doublement des mutations, chaque couple devait, un jour, être composé d'hétérozygotes pour un même gène léthal récessif identique, un enfant sur quatre serait inviable et la fécondité de chaque couple

gote. Or, le jour où les hétérozygotes seront très nombreux, les chances d'apparition des homozygotes seront grandes.

Si, au contraire, l'hétérozygote est moins « apte » que les autres individus, sa descendance sera réduite et, après quelques générations, la mutation sera éliminée. Même si le taux augmente, les forces sélectives empêcheront l'installation d'un tel gène.

* *
* *

En ce qui concerne l'homme, on ne sait pas, actuellement, quelle sorte de constitution génétique prédomine, ni combien d'allèles mutants ont une supériorité à l'état hétérozygote. On ne connaît avec quelque certitude que la maladie drépanocytaire qui confère aux hétérozygotes une certaine résistance au paludisme et peut-être la thalassémie. Encore, s'agit-il ici d'une réaction entre l'hôte et un parasite, et l'on ne peut guère en tirer d'arguments valables pour les autres caractères génétiques.

Cependant, la fréquence des allèles mutants dans les populations humaines permet de penser qu'ils donnent une certaine supériorité à l'état hétérozygote et qu'il s'établit un équilibre entre ces deux forces opposées : apparition à chaque génération de mutations responsables de tares et élimination des individus porteurs du gène par la sélection.

Si le taux de mutation vient à doubler, pour utiliser un ordre de grandeur souvent discuté, l'équilibre va se trouver rompu et la fréquence des gènes défavorables va augmenter progressivement à chaque génération pour atteindre un nouvel équilibre : à ce moment, le nombre de malades aura doublé dans la population.

1) DANS LE CAS D'UNE TARE MONOGÉNIQUE DOMINANTE, même si l'on ne connaît pas exactement le mécanisme génétique responsable, il est certain que l'on peut écrire le rapport

$$\frac{\text{Nombre de cas dus à une mutation nouvelle}}{\text{Nombre total des cas}}$$

qui permet de calculer l'effet d'une augmentation de la fréquence des mutations, quel que soit le nombre de loci mis en jeu. Nous avons vu, par exemple, que MÖRSCH a trouvé 8 achondroplases sur 10 issus de parents normaux et donc porteurs d'une mutation dominante nouvellement apparue. Si le taux de mutation vient à doubler, 16 achondroplases vont apparaître à la prochaine génération et l'on

recensera 18 cas : la fréquence de la tare aura presque doublé en 1 génération. Au bout de quelques siècles, un nouvel équilibre sera établi avec 20 nains dont 4 seront issus de parents tarés.

Ceci est vrai pour toutes les tares très graves dominantes autosomiques et pour celles qui sont liées au sexe, comme la myopathie et l'hémophilie.

Ce nouvel équilibre ne modifierait pas gravement la santé moyenne de la population. Les tares liées à de tels gènes sont rares en chiffres absolus ; le doublement de leur fréquence ne pourrait atteindre qu'une faible proportion de la population, mais lorsqu'on parle d'êtres humains, il est plus sage de compter en individus et décider de faire naître 100 achondroplases en France, l'an prochain, a tout de même une signification en soi, toute conception démographique mise à part.

D'autres mutations dominantes, à effet moins spectaculaire, pourraient, par ailleurs, handicaper un nombre d'individus de plus en plus grand : sensibilité hépatique, petites anomalies nerveuses ou biochimiques qui constituent le « fardeau génétique ». De tels individus ne sont pas l'objet de la sélection naturelle grâce aux progrès de la médecine et leur reproduction peut être considérée comme normale. Si leur nombre doublait, du fait de mutations nouvelles, la sélection n'établirait pas un nouvel équilibre et la qualité de nos descendants pourrait être nettement diminuée : on a remarqué, en Amérique, que la longévité des radiologues est moindre que celle des autres médecins : 60,5 ans contre 66,5. Ce raccourcissement de la vie est peut-être en rapport avec des mutations somatiques, mais RUSSEL (1956), qui a observé le même phénomène chez la souris, a montré de surcroît que les descendants de souris irradiées ont *eux aussi* une durée de vie diminuée. Ce fait expérimental est probablement de la plus haute importance pour le sujet qui nous occupe.

2) DANS LE CAS D'UN GÈNE RÉCESSIF, le problème se pose différemment. Les hétérozygotes, qui ne peuvent actuellement être observés, vont augmenter progressivement à chaque génération. La fréquence des malades variant comme le carré de la fréquence du gène, il faudra 10 ou 100 générations (selon l'intensité de la sélection) pour que le nombre des malades soit doublé.

3) L'ACCUMULATION DES MUTATIONS LÉTHALES OU SEMI-LÉTHALES pose le problème de l'extinction de la population. Si, par suite du doublement des mutations, chaque couple devait, un jour, être composé d'hétérozygotes pour un même gène léthal récessif identique, un enfant sur quatre serait inviable et la fécondité de chaque couple

serait réduite aux $3/4$ de la normale. Il semble, comme l'ont fait remarquer TURPIN et LEJEUNE (1955), que la fertilité des populations non malthusiennes et jouissant de conditions de vie favorables, soit de l'ordre de 12 enfants. Réduite aux $3/4$, elle serait encore de 9 : or, les populations modernes n'ont, en moyenne, que 2 ou 3 enfants. C'est dire l'importance toute relative d'un tel phénomène dans la fertilité humaine.

A l'opposé de tout ce qui vient d'être dit, des mutations favorables se produisent probablement, qui confèrent à l'individu un pouvoir d'adaptation plus grand, une intelligence supérieure ou des qualités physiques meilleures. L'immense fresque de l'Évolution est là pour prouver que de telles mutations existent réellement, puisqu'elles ont conduit les formes de la vie depuis les invertébrés jusqu'à l'homme. Mais les ossuaires géologiques révèlent à quel prix se paie, en vies et en souffrances individuelles, l'acquisition d'un nouveau caractère évolutif.

Le taux d'entrée des gènes mutants dans le patrimoine génique d'une population doit être égal, en effet, au taux d'élimination de l'allèle défavorisé. Or cette élimination se fait soit par la mort, la stérilité ou la non-reproduction de l'individu, soit par l'abaissement seulement du taux de reproduction. De toutes façons, elle signifie qu'un individu est mis en état d'infériorité par rapport aux autres. On voit de ce fait que, si le doublement de la fréquence des mutations peut, comme certains le pensent, accélérer l'Évolution et, en définitive, améliorer l'espèce humaine dans un nombre respectable de millénaires, il aura, pour conséquence prochaine, une augmentation de souffrances individuelles impossible à estimer.

En raison de son importance pour chiffrer les effets nocifs des radiations ionisantes, de nombreuses tentatives ont été faites pour déterminer la dose de radiations correspondant à ce doublement des mutations. On peut affirmer aujourd'hui que cette « dose doublante » est certainement supérieure à 3 r et inférieure à 150 r ; les valeurs le plus couramment admises à l'heure actuelle allant de 30 r à 50 r.

LEJEUNE et TURPIN (1957) ont proposé une méthode d'estimation directe de la dose doublante. L'étude de la masculinité en fonction de l'âge de la mère montre que, lorsque celui-ci augmente, le nombre des garçons diminue : le coefficient de régression étant de : — 0,000336 $\pm$ 0,000125, pour un vieillissement de 5 ans.

En admettant que cette régression soit due à l'accumulation de léthaux récessifs liés au chromosome X apparus du fait de la muta-

bilité spontanée sur une période de 5 ans, on peut calculer la régression qui serait obtenue au bout de 30 ans :

$$- 0,000336 \times 6 = - 0,0020.$$

Par ailleurs, les données de NEEL et SCHULL (1956) sur les descendants de femmes irradiées lors des bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki et celles faites dans notre laboratoire (1956) permettent de penser que 1 r aux ovaires entraîne une régression d'au moins $- 0,00006$.

On voit que pour obtenir, par les radiations artificielles, le résultat acquis en 30 ans par la mutabilité spontanée, il faudrait utiliser une dose telle que :

$$- 0,00006 \times X = - 0,0020$$

soit, environ $X = 30$ r.

Cette valeur, 30 r/30 ans représenterait donc la dose de röntgens susceptible de doubler le taux de mutations pour l'espèce humaine.

Cet effet sur la masculinité se retrouve lorsque l'âge du père augmente. Mais, par contre, comme nous l'avons vu, le nombre de garçons s'accroît après irradiation du père. Cette discordance entre les deux phénomènes n'est peut-être qu'apparente. Il se peut que de faibles doses répétées conduisent à une diminution de la masculinité (le travail de MACHT et LAWRENCE, 1955, sur la descendance des radiologues américains permet de le supposer) alors que de fortes doses, entraînant un remaniement chromosomique important, pourraient aboutir à une régression des garçons. Si ce phénomène, qui semble avoir été observé par HERTWIG (1938) chez la souris, pouvait être définitivement établi, la validité du précédent calcul pourrait être définitivement admise.

*
* *

La « dose doublante » est donc très faible. Périodiquement, les organismes chargés de la santé publique rappellent la nécessité absolue de limiter le plus possible les radiations susceptibles d'atteindre les populations et les doses dites « tolérables » vont sans cesse en diminuant.

Il faut rappeler à ce sujet qu'il ne peut, pour le généticien, y avoir une dose tolérable. L'absence de seuil à l'action mutagène des radiations l'interdit absolument.

Récemment, l'Académie des Sciences de Washington a considéré comme tolérable une dose-gonade moyenne de 10 r en 30 ans pour l'ensemble de la population des U. S. A. Les spécialistes ont calculé que la fréquence des anomalies génétiques résultant de cette irradiation serait très faible : de l'ordre de 0,5 0/0.

Ceci semble minime en effet, mais rapporté aux 100 millions de naissances à venir de l'actuelle population des U. S. A., cela signifie l'apparition de 50.000 anormaux.

Quand on pense que, de ces 10 röntgens, trois déjà sont produits par l'exercice de la médecine, préventive et curative, on mesure l'urgence des précautions à mettre en œuvre au début de l'industrialisation de l'énergie atomique.

RÉFÉRENCES

- HERTWIG (P.) (1938). — In : *Biol. Zentr.*, **58**, 273-301.
- LEJEUNE (J.) et TURPIN (R.) (1957). — Mutations radioinduites chez l'homme et dose de doublement. Sur la validité d'une estimation directe. In : *C. R. Acad. Sciences*, Paris, 6 mai 1957.
- MACHT (S. H.) and LAWRENCE (P. S.) (1955). — National survey of congenital malformations resulting from exposure to röntgen radiation. In : *Am. J. Röntg. and Radiumtherapie*, **73**, 442-466.
- MÖRCH (E. T.) (1941). — Chondrodystrophie dwarf in Denmark. In : *Opera ex domo biologiæ hereditæ humanæ Universitatis Hafniensis*, vol. **3**.
- NELL (J. V.) (1947). — The clinical detection of the genetics carriers of inherited disease. In : *Medicine*, **26**, 115-153.
- PLOUGH (H. H.) (1952). — Radiation tolerances and genetic effects. In : *Nucleonics*, **10**, 17-20.
- THE BIOLOGICAL EFFECTS OF ATOMIC RADIATION. — *Summary reports. National Acad. of Sciences*. National Research Council, Washington, 1956.
- TURPIN (R.) et LEJEUNE (J.) (1955). — Influence possible sur la stabilité du patrimoine héréditaire humain de l'utilisation industrielle de l'énergie atomique. In : *Bull. Acad. Nat. Méd.*, 104.
- TURPIN (R.), LEJEUNE (J.) et RETHORÉ (M.-O.) (1956). — Étude de la descendance de sujets traités par radiothérapie pelvienne. In : *Act. Genet.*, **6**, 204-216.
-

CONCLUSION

Au terme de cet exposé des données théoriques et expérimentales, nous voudrions résumer en quelques lignes la leçon à tirer de ces faits.

Il est certain que l'énergie ionisante est capable de produire des mutations chez l'homme et que l'immense majorité d'entre elles sont défavorables.

Comme aucun seuil n'existe à l'action génétique des radiations, toute augmentation de la radioactivité ambiante comporte un risque directement proportionnel à la dose accumulée dans l'intervalle séparant la naissance de la reproduction.

Du point de vue quantitatif on peut estimer que la dose-gonade/30 ans capable de doubler la fréquence actuelle des mutations est certainement supérieure à 3 r, probablement égale à 30 r et certainement inférieure à une centaine. Par ailleurs la dose-gonade actuellement due à l'irradiation artificielle s'élèverait à 1 ou 3 r, environ.

Au total, il est permis de conclure que le risque génétique, dès maintenant impliqué par l'utilisation de l'énergie ionisante, est certain, quoique probablement assez faible.

Au début de l'ère atomique, toutes les précautions doivent donc être prises pour limiter au minimum techniquement réalisable l'exposition des populations. Quels que soient le prix et les difficultés matérielles de cette protection, elle doit être mise en œuvre de toute urgence. Il s'agit, en effet, de préserver notre bien le plus précieux, le patrimoine héréditaire de notre propre espèce.

TABLE DES MATIÈRES

LIMINAIRE

INTRODUCTION	I
CHAPITRE PREMIER. — Sources d'énergie ionisante auxquelles l'homme est actuellement exposé	3
CHAPITRE II. — Les données expérimentales	14
CHAPITRE III. — Les études sur l'homme	32
CHAPITRE IV. — Les effets possibles d'un doublement de la fré- quence des mutations	58
CONCLUSION.	65

VU :

Le Président de la Thèse,

R. TURPIN.

VU :

Le Doyen,

LÉON BINET.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

JEAN SARRAILH.

IMPRIMERIE BARNEOUD S. A.

(31.0566)

LAVAL (Mayenne)

N° 3637 — 12-1957.

Imprimé

en

France

